

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧУДИНОВСКИХ
Юлия Александровна

**ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫМИ
ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ.
ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

14.01.12 – онкология

03.02.12 – микология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Семиглазова Татьяна Юрьевна
доктор медицинских наук, доцент

Климко Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 12 |
| 1.1 Современная терапия больных В-клеточными лимфомами | 12 |
| 1.1.1 Эпидемиология В-клеточных лимфом | 12 |
| 1.1.2 Эволюция противоопухолевой терапии лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом..... | 14 |
| 1.2 Инфекционные осложнения у больных В-клеточным лимфомами ... | 23 |
| 1.3 Инвазивный аспергиллез у больных лимфопролиферативными заболеваниями | 29 |
| 1.4 Диагностика инвазивного аспергиллеза у больных лимфопролиферативными заболеваниями..... | 37 |
| 1.5 Лечение инвазивного аспергиллеза у больных лимфопролиферативными заболеваниями..... | 47 |
| Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ | 55 |
| 2.1 Характеристика больных | 55 |
| 2.2 Диагностика и лечение В-клеточных лимфом..... | 64 |
| 2.3 Диагностика и профилактика бактериальных и вирусных инфекционных осложнений у больных В-клеточными лимфомами | 73 |
| 2.4 Диагностика инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами | 75 |
| 2.5 Критерии эффективности лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами..... | 77 |
| 2.6 Статистические методы анализа результатов исследования | 79 |
| Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 80 |
| 3.1 Диагностика и факторы риска инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами..... | 80 |

| | |
|--|-----|
| 3.1.1 Частота инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии..... | 80 |
| 3.1.2 Этиология инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии..... | 85 |
| 3.1.3 Сроки возникновения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии | 88 |
| 3.1.4 Особенности клинических проявлений инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами..... | 90 |
| 3.1.5 Лабораторные и инструментальные методы диагностики инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами | 93 |
| 3.1.6 Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами | 99 |
| 3.2 Лечение инвазивного аспергиллеза и оценка эффективности лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии | 102 |
| 3.2.1 Особенности антимикотической терапии инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии | 102 |
| 3.2.2 Оценка эффективности лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами | 105 |
| 3.2.3 Влияние инвазивного аспергиллеза на результаты лечения и долгосрочную выживаемость больных В-клеточными лимфомами | 114 |
| 3.2.4 Клиническое наблюдение больного лимфомой Ходжкина с инвазивным аспергиллезом..... | 122 |

| | |
|--|-----|
| Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ | 128 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 134 |
| ВЫВОДЫ | 135 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 137 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 138 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 139 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 144 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В-клеточные лимфомы (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы) относятся к группе курабельных злокачественных новообразований [21]. Современные методы системной и лучевой терапии позволяют рассчитывать на излечение большинства больных В-клеточными лимфомами, но сопровождаются высоким риском инфекционных осложнений, включая инвазивный аспергиллез.

У онкогематологических больных инвазивный аспергиллез (ИА) занимает первое место среди всех инвазивных микозов (ИМ) и составляет от 60 до 82% [7, 145]. Несмотря на наличие эффективных лекарственных препаратов, летальность от ИА у онкогематологических больных может достигать 90%, а частота прижизненной диагностики ИА не превышает 46% [82]. У онкогематологических больных среди фоновых заболеваний ИА лимфомы занимают второе место (26%) после острых лейкозов [67].

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно данных о факторах риска, этиологии, клинических проявлениях, диагностике и терапии ИА у больных В-клеточными лимфомами, также не изучено влияние ИА на результаты лечения больных В-клеточными лимфомами.

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, посвященного повышению эффективности лечения В-клеточных лимфом при развитии ИА, который является одним из наиболее тяжелых осложнений при проведении противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Степень разработанности темы

Лимфомы являются потенциально излечимыми злокачественными новообразованиями. Современные методы лечения, включающие новые

противоопухолевые препараты и трансплантацию костного мозга, часто сопровождаются различными инфекционными осложнениями, в том числе инвазивным аспергиллезом [190].

Частота инвазивного аспергиллеза у больных лимфопролиферативными заболеваниями колеблется от 3 до 21,6% и зависит от изучаемой выборки больных [88, 117, 195].

По данным зарубежных исследований факторы риска, диагностика и лечение инвазивного аспергиллеза изучены в основном в небольших гетерогенных группах больных В- и Т-клеточными лимфомами, множественной миеломой и острыми лейкозами В- и Т-клеточного происхождения [28, 93, 117, 126].

Цель исследования

Повышение эффективности лечения В-клеточных лимфом (лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом), осложненных инвазивным аспергиллезом при проведении противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации-гемопозитических стволовых клеток.

Задачи исследования

1. Определить частоту инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами (лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами) при проведении противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации гемопозитических стволовых клеток.
2. Изучить этиологию инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами.
3. Определить факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами.
4. Изучить клинические проявления и методы диагностики инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами.

5. Проанализировать эффективность лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами.
6. Оценить влияние инвазивного аспергиллеза на результаты лечения В-клеточных лимфом.

Научная новизна исследования

Изучены частота, этиология, сроки возникновения, клинические проявления, особенности диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза, а также влияние инвазивного аспергиллеза на выживаемость больных В-клеточными лимфомами (лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами) при проведении первичной терапии, терапии рецидива и резистентных форм.

Выявлены факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами при проведении противоопухолевой терапии и аутоТГСК: В-симптомы, рецидив лимфомы, сопутствующая патология легких и почек, аллоТГСК, лучевая терапия на область средостения, наличие агранулоцитоза в период диагностики инвазивного аспергиллеза и в предшествующие 60 дней. В группе больных ЛХ дополнительный фактор риска – сопутствующая вирусная инфекция, в группе больных НХЛ – проведение 2-х и более линий химиотерапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Определены частота, сроки развития и факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами при проведении противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что позволяет выявить группу высокого риска и своевременно назначить противогрибковую профилактику.
2. Полученные данные о клинических проявлениях, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами могут быть использованы в клинической

практике для диагностики грибковых инфекций. Обязательные методы диагностики инвазивного аспергиллеза – тест на галактоманнан, прямая микроскопия и посев жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

3. Стартовая терапия вориконазолом, а также применение фибробронхоскопии для диагностики инвазивного аспергиллеза улучшают 12-недельную, 24-недельную и годовую выживаемость больных В-клеточными лимфомами.
4. Своевременная диагностика инвазивного аспергиллеза и антимикотическая терапия позволяют проводить противоопухолевое лечение без ухудшения показателей выживаемости больных В-клеточными лимфомами.

Методология и методы исследования

Данная научная квалификационная работа выполнена в дизайне наблюдательного, контролируемого исследования с применением методики «случай-контроль». Результаты диссертационного исследования основаны на репрезентативном клиническом материале. Для анализа этиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами применяли описательный метод.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой химиотерапии составляет 4,98%. У больных неходжкинскими лимфомами инвазивный аспергиллез развивался достоверно чаще при лечении рецидива и резистентных форм заболевания, чем на этапе первичной терапии. Возбудители инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами - *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. ustus*, *A. nidulans*.
2. Основные факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у В-клеточных лимфом: В-симптомы, рецидив основного заболевания, сопутствующая патология легких и почек, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе, лучевая терапия на область средостения в

анамнезе, наличие агранулоцитоза во время диагностики ИА и предшествующие 60 дней. Дополнительный фактор риска у больных лимфомой Ходжкина – сопутствующая вирусная инфекция, у больных неходжкинскими лимфомами – проведение 2-х и более линий химиотерапии.

3. Диагностика инвазивного аспергиллеза основана на совокупности клинических, рентгенологических, инструментальных и лабораторных методов исследования у больных В-клеточными лимфомами. Обязательный диагностический минимум: тест на галактоманнан, прямая микроскопия и посев жидкости бронхоальвеолярного лаважа.
4. Выполнение фибробронхоскопии с целью диагностики инвазивного аспергиллеза и назначение вориконазола значимо улучшают 12- и 24-недельную и годовую выживаемость у больных В-клеточными лимфомами.
5. На общую выживаемость больных В-клеточными лимфомами как при первичной терапии, так и при терапии рецидива, за исключением больных лимфомой Ходжкина, резистентной к противорецидивному лечению, инвазивный аспергиллез не оказывает влияния.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов исследования подтверждается большим числом клинических наблюдений. В диссертационном исследовании использовали современные лабораторные и инструментальные методы диагностики, а также методы статистической обработки данных.

Апробация диссертации состоялась на объединенной научно-практической конференции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с кафедрами онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ежегодном III, IV и VI Петербургском онкологическом форуме с международным участием «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2020); Российско-китайской научно-

практической конференции по медицинской микробиологии и клинической микологии «XIX, XX Кашкинские чтения» (Санкт-Петербург, 2016, 2017); Научно-практической школе для врачей «Инвазивные грибковые инфекции у онкогематологических больных высокого риска» (Санкт-Петербург, 2017, 2018); VIII Международной конференции по медицинской микологии (Белград, 2017); 24-м Конгрессе европейской ассоциации гематологов (Амстердам, 2019); 29-м Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Амстердам, 2019).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ в научных журналах, из которых 4 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведения научно-исследовательской работы. Автором самостоятельно осуществлен сбор данных, разработан дизайн исследования, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации по материалам исследования. Автор изучал этиологию, факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами, а также участвовал в диагностике, определении

лечебной тактики и дальнейшем наблюдении большинства больных В-клеточными лимфомами, включенных в данное исследование.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки») и специальности 03.02.12 – микология («медицинские науки») п.8 «Изучение особенностей биологии патогенных для человека грибов и не патогенных грибов, имеющих медицинское значение. Изучение их антигенной активности, изменчивости, механизмов действия, резервуаров в природе, путей распространения, клинического проявления и патогенеза микозов, защитных иммунологических реакций организма в ответ на внедрение в него грибов, методов лабораторной диагностики, средств и методов лечения больных микозами».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 22 таблицы, 52 рисунка. Библиографический указатель включает 212 источников, из них – 27 отечественных, 185 – зарубежных.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современная терапия больных В-клеточными лимфомами

1.1.1 Эпидемиология В-клеточных лимфом

В-клеточные лимфомы представляют большую гетерогенную группу опухолевых заболеваний, которые возникают из клеток лимфоидной ткани и отличаются клинической картиной, прогнозом и ответом на противоопухолевую терапию. Прогноз этого заболевания зависит от гистологического типа, клинических проявлений и, с недавнего времени, молекулярных характеристик В-клеточной лимфомы.

Среди всех лимфом на долю В-клеточных лимфом приходится около 85-90%, остальные лимфомы исходят из Т-лимфоцитов и НК-клеток.

Примерно 65-70% составляют нодальные формы лимфопролиферативных заболеваний [186]. Частота встречаемости экстранодальных форм значительно возросла в период 1980-х и 1990-х годов, на данный момент составляет 20-30% с наиболее частым поражением кожи, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы [186].

Все лимфомы, имеющие В-клеточное происхождение, делятся на две основные группы – лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ).

В США НХЛ занимают 7 место среди новых случаев онкологических заболеваний среди мужчин и женщин, что составляет 5% всех новых случаев и 4% смертей, ассоциированных с онкологическим заболеванием [189]. В 2020 году ожидается 77 240 новых случаев НХЛ, а регистрируемая заболеваемость в период с 2012 по 2016 годы составила 19,2 человек на 100 000 населения в год [148]. В странах Европы общая заболеваемость от НХЛ схожа с показателями в США и составляет порядка 12 на 100 000 мужчин и 8,5 на 100 000 женщин

(стандартизованные по возрасту показатели). Показатели заболеваемости выросли почти в два раза с конца 1970-х годов, однако смертность значительно снизилась за последние 15 лет и в настоящее время составляет порядка 3 на 100 000 населения для обоих полов. В России отмечаются низкие регистрируемые показатели заболеваемости – они не превышают 5 на 100 000 мужчин и 4 на 100 000 женщин, и смертности – не более 3 на 100 000 мужчин и меньше 2 на 100 000 женщин. С одной стороны, низкие показатели могут свидетельствовать о низкой заболеваемости, однако в большей степени отражают состояние диагностики и учет больных с НХЛ в России [50, 143, 151].

Наиболее часто (60-75%) НХЛ исходят из лимфоидной ткани лимфатических узлов, поэтому опухоль может возникнуть в любой ткани организма и по гистологическому типу варьировать от индолентной фолликулярной лимфомы (ФЛ) до агрессивной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДБКЛ) или лимфомы Беркитта.

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома и фолликулярная лимфома составляют большую часть всех неходжкинских лимфом – 35% и 20% соответственно [186]. Наиболее часто встречающиеся НХЛ в США в период с 1998 по 2011 годы: ДБКЛ (32,5%), хронический лимфолейкоз и лимфома из малых лимфоцитов (18,6%), фолликулярная лимфома (17,1%), лимфома маргинальной зоны (8,3%), лимфома из клеток зоны мантии (4,1%) [150].

Лимфома Ходжкина отличается от неходжкинских лимфом наличием в своей структуре патогномоничных многоядерных клеток Березовского-Штернберга-Рид и одноядерных клеток Ходжкина в реактивном клеточном окружении [14]. На долю ЛХ приходится около 10% всех В-клеточных лимфом. Ежегодно ЛХ составляет менее 1% от всех вновь выявленных онкологических заболеваний во всем мире.

Лимфома Ходжкина встречается как в детском, так и во взрослом возрасте, наиболее часто дебютирует в возрастные периоды с 15 до 35 лет и после 50 лет [4].

Уровень заболеваемости составляет 2,0 случая на 100 000 населения в год в России, в Европе и США немного выше – 2,5 и 2,7 случаев соответственно.

В 2020 году в США ожидалось 8 480 впервые диагностированных случаев ЛХ. С конца 1970-х годов отмечается незначительный рост заболеваемости и значимое снижение смертности, что подтверждается высокими показателями пятилетней выживаемости – 86%. Уровень смертности составляет 0,5 случаев на 100 000 населения в год в России, 0,7 и 0,3 случаев в Европе и США соответственно. Соотношение смертности и заболеваемости в России хуже, что так же, как при НХЛ, свидетельствует о качестве диагностики и лечения, при этом у женщин различия между странами выражены меньше [50, 143, 148, 151].

В-клеточные лимфомы отличаются от других солидных опухолей высокой чувствительностью к цитостатической химиотерапии. Однако, несмотря на высокую курабельность этих опухолей, рецидивы и резистентное течение заболевания возникают в среднем у 10-30% больных с лимфомой Ходжкина и у 30-40% больных с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой [176].

1.1.2 Эволюция противоопухолевой терапии лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом

До начала XX века лимфома Ходжкина считалась абсолютно фатальным заболеванием, и лечение было только симптоматическим. Исторически попытки лечения лимфомы Ходжкина начинались с хирургических методов лечения. В 1850-х годах хирургами Т. Бильрот и А. Винивартером были предприняты попытки удаления увеличенных лимфатических узлов. Однако это способствовало еще большему распространению опухолевого процесса [209]. В 1902 году доктор W.A. Pussey впервые применил рентгеновское излучение для лечения данного заболевания [171]. Позже докторами R. Gilbert и M.V. Peters были заложены основы радикальной лучевой терапии лимфомы Ходжкина, включающие облучение как пораженных, так и сопредельных лимфатических коллекторов [4, 114]. Несмотря на успехи лучевой терапии, данный метод лечения

был эффективен только при локализованных стадиях заболевания (I-II). Общая 10-летняя выживаемость в данной группе больных составляла 76%, однако при более распространенных стадиях лучевая терапия была неэффективна [156, 165]. В дальнейшем лучевую терапию комбинировали с различными цитостатиками, однако это также не приводило к улучшению общей выживаемости.

Успех лечения лимфомы Ходжкина был достигнут в 1967 году, когда ученые V.T. DeVita и P.P. Carbone из NCI (National Cancer Institute) разработали многокомпонентную схему химиотерапии «MOPP», включающую хлорметин, винкристин, прокарбазин и преднизолон. Ключевыми принципами данной разработки были: комбинация цитостатиков с разным механизмом действия и соблюдение строго определенных интервалов между циклами полихимиотерапии. Эти принципы легли в основу химиотерапии и других злокачественных новообразований. Благодаря схеме «MOPP» частота полных ремиссий у больных с распространенными стадиями заболевания достигла 50% и более [62, 199].

Спустя несколько лет в 1973 году была открыта схема «ABVD» (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), включающая антрациклиновые антибиотики и обладающая более высокой эффективностью, чем схема «MOPP». Таким образом, выживаемость, свободная от прогрессирования, достигла 80%, а выживаемость, свободная от рецидива – 87%. Однако долгосрочная выживаемость при распространенных стадиях заболевания оставалась неудовлетворительной – 59% при наблюдении 14 лет, по данным G.P. Canellos et al. [53].

Современная концепция лечения лимфомы Ходжкина основывается на определении стадии заболевания по классификации Ann Arbor, наличии или отсутствии В-симптомов, уровня международного прогностического индекса (International prognostic score, IPS) и других дополнительных факторов риска, указывающих на неблагоприятный прогноз заболевания. К таким факторам относятся: массивное поражение лимфоузлов (опухолевое новообразование более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс (МТИ) более 1/3), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), очаги экстранодального

поражения и вовлечение более 3 зон поражения лимфоузлов. При совокупности всех данных определяется, к какой прогностической группе относится больной. В зависимости от прогностической группы выбирается определенная тактика лечения [180].

Для больных лимфомой Ходжкина локализованных стадий с благоприятным прогнозом неизменно с 1970-х годов применяется схема полихимиотерапии «ABVD» [177]. В случае выявления распространенных стадий заболевания, высокого уровня IPS (>4), а также при неблагоприятном прогнозе ранних стадий применяются более интенсивные схемы полихимиотерапии с включением глюкокортикостероидов, такие как «BEACOPPesc» [176]. Данная схема химиотерапии характеризуется как высокой эффективностью, так и выраженной токсичностью, приводящей к высокому риску развития тяжелых инфекционных осложнений.

Всем больным, достигшим частичной или полной ремиссии, с целью консолидации проводится лучевая терапия на зоны исходного поражения в дозе от 20 до 36 Гр. Доза облучения зависит от стадии заболевания, наличия или отсутствия массивной опухоли, а также других факторов риска и прогноза [175].

Несмотря на достигнутый успех и высокую эффективность первой линии химиотерапии, у значительной части больных лимфомой Ходжкина возникает рецидив: 10-15% больных с локализованной стадией и 20-40% больных с распространенными стадиями заболевания [176]. В настоящее время разрабатываются новые методы облучения с целью уменьшения как объема облучения, так и уменьшения ранних и поздних осложнений лучевой терапии [13].

На сегодняшний день стандартом лечения первично рефрактерных и рецидивирующих форм лимфомы Ходжкина является проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) при достижении ремиссии после 2 линии терапии спасения. В качестве 2 линии химиотерапии наиболее эффективными схемами являются: «DHAP» (дексаметазон, цисплатин, цитарабин), «ESHAP» (этопозид, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин), «ICE» (ифосфамид,

карбоплатин, этопозид), «IGEV» (ифосфамид, гемцитабин, винорельбин) [34, 161]. Высокодозная химиотерапия позволяет достичь длительных ремиссий лишь в половине случаев резистентных форм заболевания, прогноз же остальных больных крайне неблагоприятный в случае раннего рецидива (в первые 12 месяцев) или прогрессирования после ВДХТ: 2-летняя общая выживаемость составляет 55%, 5-летняя – 32% [176].

Недостаточная эффективность терапии второй линии, а также высокая токсичность препаратов, используемых в первичной терапии лимфомы Ходжкина, определили необходимость поиска новых препаратов в области таргетной терапии и иммунотерапии.

Специфичность клеток Березовского-Рид-Штернберга определяется экспрессией CD30 антигена на их поверхности. Этот трансмембранный рецептор 1 типа, относящийся к семейству рецепторов факторов некроза опухоли, является мишенью для соединения с анти-CD30-антителами, что может привести к реализации противоопухолевого эффекта. Однако самостоятельного противоопухолевого эффекта исследуемые моноклональные антитела MDX-060 и SGN-30 не проявили [29].

В начале 2000 года из оболочки морского моллюска *Dolabella auricularia* был синтезирован новый цитостатический препарат монометилауристин Е (ММАЕ), противоопухолевая эффективность которого оказалась в 200 раз выше одного из основных препаратов терапии лимфомы Ходжкина – винбластин. Но, несмотря на хорошую эффективность, высокая токсичность препарата не позволяла его использовать в неизменном виде. Благодаря соединению моноклонального анти-CD30-антитела SGN-30 с цитостатиком монометилауристин Е (ММАЕ) с помощью мостика (линкера), удалось осуществить доставку высокоэффективного препарата к опухолевым клеткам лимфомы Ходжкина без выраженного системного токсического воздействия. Новый иммуноконъюгат получил название брентуксимаб ведотин. ММАЕ оказывает как прямой цитотоксический эффект на опухолевую клетку – ингибирование полимеризации тубулина, так и опосредованные (вторичные)

эффекты, приводящие к гибели опухолевой клетки – иммуноопосредованную гибель клетки, антителозависимую клеточную цитотоксичность и эффект «свидетеля» или эффект летального соседства, означающий поражение близлежащего микроокружения опухоли [160].

Новый таргетный препарат был зарегистрирован в 2011 году в США на основании многоцентрового исследования II фазы по изучению эффективности брентуксимаба ведотина в монорежиме у больных с рефрактерной/ рецидивирующей ЛХ [102]. Несколько позже для лечения больных классической ЛХ при возникновении рецидива или прогрессирования заболевания после ВДХТ с аутоТГСК или после двух линий полихимиотерапии у больных, не являющихся кандидатами для высокодозной химиотерапии, препарат был одобрен в Евросоюзе в октябре 2012 года, а в России – в феврале 2016 года. Также препарат был одобрен для поддерживающей терапии больных лимфомой Ходжкина с высоким риском рецидива или прогрессирования после ВДХТ с аутоТГСК.

С 2012 по 2016 гг. было проведено международное многоцентровое открытое рандомизированное исследование 3 фазы «ECHELON-1», сравнивающее эффективность схем химиотерапии «ABVD» и «AVD + брентуксимаб ведотин» («A-AVD») в первой линии терапии лимфомы Ходжкина III-IV стадий. Данное исследование показало лучшую эффективность схемы «A-AVD» в сравнении со стандартной схемой «ABVD»: 2-летняя выживаемость без прогрессирования и 2-летняя общая выживаемость в группе «A-AVD» составили 81% и 96,6%, а в группе «ABVD» – 74,4% и 94,2% соответственно.

Помимо таргетной терапии, высокую эффективность в лечении рефрактерной лимфомы Ходжкина продемонстрировали препараты из области онкоиммунологии. Ниволумаб и пембролизумаб относятся к ингибиторам точек иммунного контроля (CHECK-point), благодаря которым происходит активация противоопухолевого иммунного ответа.

Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело, которое способно блокировать связывание рецептора запрограммированной клеточной гибели PD-1 на мембране Т-лимфоцитов и его лиганда на мембране опухолевой

клетки PD-L1 и PD-L2. Таким образом, блокада рецептора PD-1 Т-лимфоцита способствует реализации иммунного ответа против опухоли. За последние 2 года ингибиторы точек иммунного контроля, по данным международных клинических исследований, показали превосходные результаты лечения больных с рефрактерной лимфомой Ходжкина, у которых рецидив возник после ВДХТ с аутоТГСК и применения брентуксимаб ведотина. В клиническом исследовании Checkmate 205 12-месячная выживаемость у предлеченных больных ЛХ, получавших ниволумаб, составила 95%, что превосходит результаты лечения этой группы больных, получавших брентуксимаб ведотин – 12-месячная выживаемость составила 78% [70].

Благодаря успехам в лечении рефрактерной лимфомы Ходжкина, эффективность данных препаратов из группы ингибиторов точек иммунного контроля изучается в качестве 1 линии терапии лимфомы Ходжкина в комбинации со стандартными схемами полихимиотерапии.

Также новые препараты, ниволумаб и брентуксимаб ведотин, показали хорошие результаты в качестве «моста» («bridge»-терапии) при подготовке как к высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, так и к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ.

В настоящее время лимфома Ходжкина из фатального заболевания превратилась в потенциально излечимое заболевание с высокими показателями общей выживаемости, достигшими 90%, учитывая тот факт, что лишь полвека назад общая выживаемость при этом заболевании не превышала 10-15% [39].

Неходжкинские лимфомы В-клеточного происхождения составляют примерно 85-90% всех неходжкинских лимфом. Они представлены гетерогенной группой опухолей лимфоидной ткани, различающихся по морфологическим вариантам, иммунофенотипу и молекулярно-генетическим особенностям. Эти параметры, а также распространенность опухолевого процесса, наличие или отсутствие В-симптомов, индивидуальный прогноз, определяемый по международному прогностическому индексу (МПИ), определяют поведение

опухоли и степень агрессивности течения заболевания – индолентное, агрессивное или высокоагрессивное. В зависимости от агрессивности НХЛ подход к лечению разный – от тактики «наблюдай и жди» («watch and wait») при индолентных фолликулярных лимфомах до интенсивных режимов химиотерапии при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме с консолидацией ремиссии высокодозной химиотерапией с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в первой линии терапии.

Среди всех неходжкинских В-клеточных лимфом большую часть составляет диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома – около 32,5% [150]. Благодаря расширению знаний в биологии ДБКЛ, внутри одной группы можно выделить несколько молекулярных подгрупп. Если опухолевые клетки имеют происхождение из зародышевого центра, то данный тип лимфомы относится к GCB-подтипу (Germinal Center B-Cell) ДБКЛ. При ABC-подтипе (Activated B-Cell) опухолевые клетки схожи с активированными клетками плазмобластного этапа созревания. Происхождение опухолевых клеток и подтип лимфомы оказывают влияние на прогноз заболевания и определяют тактику лечения. В исследовании А.А. Alizadeh et al. показано, что 5-летняя выживаемость при GCB-подтипе ДБКЛ равна 76% в сравнении с 15% при ABC-подтипе [83]. Помимо происхождения, значимое влияние на прогноз ДБКЛ оказывают генные перестройки и экспрессии белков на поверхности опухолевых клеток.

С 1976 г. стандартной терапией для всех агрессивных НХЛ является режим «СНОР» (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон), который проводится 21-дневными циклами. Спустя 20 лет к стандартной терапии «СНОР» был добавлен препарат ритуксимаб – анти-CD20-антитело, который стал первым зарегистрированным таргетным препаратом, одобренным для применения в онкологии. Многочисленные клинические исследования применения схемы «СНОР-R» в 1 линии терапии продемонстрировали значительное улучшение показателей общей выживаемости как при лечении индолентных, так и агрессивных лимфом, без увеличения токсичности режима [20, 58, 130].

Однако данная схема не показала высокой эффективности при лечении высокоагрессивных В-клеточных лимфом, таких как первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома зоны мантии, лимфома Беркитта и ABC-подтип ДБКЛ, а также DH- (double-hit), TH- (triple-hit) и DE- (double-expressor) лимфомы [46]. Такие типы лимфом требуют интенсивных режимов полихимиотерапии на этапе индукции, а также консолидации достигнутого эффекта лучевой терапией или курсом высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Интенсивные схемы полихимиотерапии (ПХТ) основаны на «СНОР»-подобных режимах с добавлением этопозида и эскалацией доз цитостатиков при отсутствии значимой гематологической токсичности. Примером такого подхода к терапии является скорректированный по дозам режим «dose-adjusted EPOCH-R» (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, ритуксимаб). Для агрессивных НХЛ, таких как лимфома Беркитта и распространенные стадии лимфомы из клеток мантии, в 1-ой линии ПХТ используют блоковые схемы химиотерапии: «R-HyperCVAD/MxA» – комбинация ритуксимаба, циклофосфамида, винкристина, доксорубицина и дексаметазона с чередованием высоких доз метотрексата и цитарабина, «R-CODOX-M/R-IVAC» (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин/ифосфамид, этопозид, цитарабин) или «R-СНОР/R-DHAP» (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) / (ритуксимаб, цитарабин, цисплатин и дексаметазон).

После стандартной первой линии противоопухолевой терапии высокоагрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом, например, первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, преимущественно в случае достижения неполного ответа с целью консолидации проводится лучевая терапия. Дополнительное проведение лучевой терапии после цитостатической терапии позволяет значительно улучшить результаты лечения В-клеточных лимфом, что отражено в зарубежных и отечественных исследованиях [1, 196]. В исследовании Н.В. Ильина и соавт. показано, что проведение лучевой терапии с целью

консолидации у больных первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой позволяет увеличить частоту полных ремиссий более чем в 2 раза [5].

В случае рецидива и резистентном течении заболевания проводятся курсы ПХТ «спасения» для достижения объективного ответа, а также сбора стволовых кроветворных клеток из периферической крови для последующего проведения цикла ВДХТ с аутоТГСК с целью консолидации ремиссии. Используются различные схемы ПХТ, включающие препараты платины, гемцитабина, ифосфамида – «DHAP» (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), «GDP» (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин), «ICE» (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), «ESHAP» (этопозид, солумедрол, высокодозный цитарабин, цисплатин), «GemOx» (гемцитабин, оксалиплатин), «MINE» (месна, ифосфамид, новантрон, этопозид) и др. В 2013 году FDA (Food and Drug Administration) был одобрен новый противоопухолевый препарат ибрутиниб, являющийся селективным ингибитором тирозинкиназы Брутона, которая играет важную роль в сигнальном пути В-клеточного рецептора, необходимого для нормального функционирования В-лимфоцитов. Ибрутиниб на сегодняшний день одобрен для лечения рецидива и резистентного течения лимфомы из клеток мантии, хронического лимфолейкоза и макроглобулинемии Вальденстрёма.

Больным пожилого возраста, а также больным с тяжелой сопутствующей патологией, которым не планируется проведение цикла ВДХТ с аутоТГСК, возможно назначение тех же режимов, либо таких схем, как «В–R» (бендамустин, ритуксимаб), «miniBEAM» (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) или «SEPP» (циклофосфамид, этопозид, прокарбазин, преднизолон) с или без введения ритуксимаба, метрономная схема «PERC» (прокарбазин, этопозид, преднизолон, циклофосфамид).

Таким образом, в настоящее время отмечается интенсификация лечения В-клеточных лимфом, как при проведении первичной терапии, так и терапии рецидива и резистентных форм, что неизбежно привело к увеличению инфекционных осложнений у этой группы больных.

1.2 Инфекционные осложнения у больных В-клеточными лимфомами

С середины прошлого века В-клеточные лимфомы стали потенциально излечимыми заболеваниями, благодаря разработке эффективной противоопухолевой терапии, однако основной причиной смерти больных, связанной с проведением противоопухолевой терапии, стали инфекционные осложнения. Это было показано в крупных исследованиях, проведенных S. Ostrow и M. Provencio, по данным которых от инфекций погибли 33% больных с НХЛ и 43% больных с ЛХ [55, 119]. Установлено, что около 80% больных острыми лейкозами и 70% больных лимфомами страдают от инфекционных осложнений в период проведения противоопухолевой терапии.

Предрасполагающим фактором к развитию инфекционных осложнений у больных с лимфомами является нарушение функциональной активности иммунной системы. Наиболее часто у больных В-клеточными лимфомами встречается лимфоцитопения, которая обусловлена преимущественно уменьшением числа Т-хелперов. Данные нарушения выявляются еще до начала противоопухолевой терапии, поскольку основной локализацией поражения лимфомой являются лимфоидные органы [120]. Как известно, нарушения Т-клеточного звена иммунитета способствуют повышению риска инфекций, вызванных грибковыми (*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp.), бактериальными (*Salmonella* spp., *Listeria* spp.) и вирусными (вирус папилломы человека, вирус *Varicella Zoster*, цитомегаловирус) возбудителями.

Препараты, использующиеся в комплексной полихимиотерапии В-клеточных лимфом, такие как циклофосфамид, метотрексат и системные глюкокортикостероиды (ГКС), способны воздействовать на клеточное звено иммунитета – подавляют пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов, а

также подавляют выработку провоспалительных цитокинов [124]. Согласно экспериментальным данным, основная роль в защите организма от оппортунистических инфекций принадлежит Т-хелперам 1 типа и провоспалительным цитокинам, которые активируют макрофаги и нейтрофилы, являющиеся первой линией защиты от грибов [187]. Флударабин-содержащие схемы полихимиотерапии также вызывают глубокий дефицит CD3⁺ Т-лимфоцитов, что сопровождается снижением CD4 и CD8 лимфоцитов. Более того, лимфоцитопения остается в течение года после окончания противоопухолевого лечения [174].

Глюкокортикостероиды, применяемые в большинстве схем ПХТ для В-клеточных лимфом, связываются с глюкокортикостероидными рецепторами на поверхности лимфоцитов. В результате этого взаимодействия Т-лимфоциты мигрируют из крови в ткани, преимущественно в селезенку и костный мозг, что приводит к дефициту и угнетению функций всех субпопуляций Т-лимфоцитов: цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров. Известно, что наиболее чувствительными к действию ГКС являются Т-хелперы. Помимо угнетения функций Т-лимфоцитов, отмечается снижение синтеза цитокинов ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, а также ИФН- γ и ФНО.

Известно, что ГКС не обладают ингибирующим действием на В-лимфоциты и уровень иммуноглобулинов в крови существенно не снижается.

Однако при взаимодействии ГКС с макрофагами и моноцитами отмечается нарушение миграции и секреции этих клеток, а также снижается их функциональная активность. Помимо этого, ГКС нарушают кислородзависимый и кислороднезависимый пути киллинга, благодаря которым разрушаются гифы гриба [146].

В начале XXI века, по данным крупных международных исследований, было выявлено, что около 10% больных ЛХ умирают от инфекционных осложнений, которые находятся на 4 месте среди причин смерти у этих больных [205]. По данным аутопсии больных ЛХ инфекции занимают 3 место по причине смертности после окончания противоопухолевой терапии в первые три года

наблюдения [36]. Среди больных НХЛ по разным данным летальность от инфекций выше и составляет от 22% до 52% [3].

В исследовании Ларионовой В.Б. было показано, что 4-летняя выживаемость больных ЛХ с инфекционными осложнениями была хуже, чем у больных без инфекций – 84,3% и 98,8% соответственно. Также отличались показатели выживаемости, свободной от неудач лечения – 55,5% в группе больных с инфекцией и 86,9% в группе больных без инфекции ($p=0,000005$). На основании анализа 161 больного ЛХ были выявлены следующие факторы риска развития инфекционных осложнений: наличие В-симптомов, среди которых наиболее значимым является лихорадка ($p=0,0006$), нейтропения III-IV степени ($p=0,00005$), стационарное лечение ($p=0,0009$), поражение лимфоузлов ниже диафрагмы ($p=0,027$) и наличие сопутствующей патологии ($p=0,0094$) [15].

Нейтропения, как известно, ведущий фактор риска развития тяжелой инфекции. Нейтропения может быть следствием основного заболевания, инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками, а также проявлением гематологической токсичности ПХТ. Большую роль играют не только уменьшение количества нейтрофилов, но и нарушения их функций: хемотаксиса, фагоцитоза и снижение бактерицидных свойств. В некоторых случаях у больных с лимфомами наблюдаются нарушения миграционных свойств лейкоцитов и хемотаксиса даже до начала специфической противоопухолевой терапии [147].

Число инфекционных эпизодов у больных с лимфомами зависит как от глубины, так и от длительности нейтропении. Так, при уровне нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 7 дней, частота инфекций составляет 0,6%, 7-14 дней – 4%, а при продолжительности нейтропении более 14 дней – 38%. Примечательно, что при агранулоцитозе – уровень нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ – риск инфекционных осложнений значительно выше, чем у больных с количеством нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Особенно высок риск развития инфекций при уровне нейтрофилов менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$. Есть данные, что при уровне нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ успешное лечение антимикробными препаратами наблюдается у 90% больных,

а летальность составляет около 7%, в то время как при количестве нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ – 60% и 20% соответственно [22].

Ритуксимаб – моноклональное антитело, использующееся в комбинации с цитостатиками при лечении CD20+ лимфом, связывается не избирательно как с опухолевыми, так и здоровыми В-лимфоцитами, вызывая их гибель. Это приводит к дефициту В-лимфоцитов и, следовательно, к снижению уровня иммуноглобулинов в крови. Деплеция В-лимфоцитов возникает в течение 24-48 часов после первой инфузии ритуксимаба и сохраняется в течение 9-12 месяцев [183]. Согласно некоторым исследованиям, повышение риска инфекционных осложнений связано, преимущественно, с дефицитом иммуноглобулинов классов А и G, недостаток иммуноглобулина М существенно не влияет на риск развития инфекций [174]. Помимо гипогаммаглобулинемии ритуксимаб может вызывать нейтропению. Существуют противоречивые данные о влиянии ритуксимаба на риск развития инфекционных осложнений. Согласно исследованию «GELA» при сравнении двух групп больных старшего возраста с НХЛ, получающих схему «СНОР с ритуксимабом» и без, различий в частоте развития инфекционных осложнений выявлено не было [57]. Похожие данные были получены в трех исследованиях, изучающих совместное применение ритуксимаба с не-«СНОР»-содержащими режимами ПХТ [69, 172, 192]. Однако при совместном применении ритуксимаба с флударабином частота нейтропении и оппортунистических инфекции была выше, чем в группе больных без флударабина [66]. Также высокий риск развития оппортунистических инфекций на фоне терапии ритуксимабом выявлен в группе больных неходжкинскими лимфомами, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией [184]. В исследовании R.-S. Lin выявлено, что среди больных пожилого возраста, получающих ПХТ с ритуксимабом, чаще диагностируются инвазивные микозы, чем в группе больных, получающих только химиотерапию – 41,7 против 17,1% соответственно [118]. Также большое значение имеет длительность применения ритуксимаба. Исследования групп больных с фолликулярной лимфомой, получающих

поддерживающую терапию ритуксимабом и без, показали, что в группе с ритуксимабом риск инфекционных осложнений был значительно выше [128].

Инфекции у онкогематологических больных могут вызывать как облигатные патогены, так и оппортунистические возбудители. В случае развития нейтропении на фоне противоопухолевой терапии у 50% больных инфекционные осложнения вызваны внутрибольничными агентами, причем важное значение имеет глубина и длительность нейтропении. Исследования разных авторов показали, что наиболее часто среди инфекционных осложнений у больных В-клеточными лимфомами встречаются пневмонии, синуситы, инфекции кровотока, инфекции мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

В структуре инфекционных заболеваний у онкогематологических больных в период нейтропении превалируют бактериальные инфекции. Лишь в 25-30% эпизодов фебрильной нейтропении удается микробиологически выявить возбудителя инфекции. Наиболее часто бактериальная инфекция поражает кровяное русло, мочевыводящие пути, дыхательную систему, кожу и мягкие ткани, желудочно-кишечный тракт [60]. В 1970-1980-е годы основными возбудителями бактериальных инфекций были грамотрицательные бактерии, в основном *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, которые составляли 60-70% [2, 87].

Начиная с 90-х годов и до настоящего времени у онкогематологических больных зарегистрировано снижение доли грамотрицательных бактерий до 20-25% и увеличение частоты выявления грамположительных бактерий до 60-70%. Среди грамположительных бактерий отмечено увеличение частоты стрептококковых и стафилококковых бактериемий. Основные причины данных изменений заключаются в следующем: назначение профилактической и эмпирической антибактериальной терапии, эффективной в отношении грамотрицательных бактерий; проведение селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта препаратами, обладающими преимущественной активностью против грамотрицательных бактерий; широкое использование центральных венозных катетеров, способствующих попаданию в кровеносное русло грамположительных бактерий с поверхности кожи [44].

Вирусные инфекции у онкогематологических больных чаще вызывают герпесвирусы, и, в первую очередь, цитомегаловирус. Также важную роль в развитии инфекционных осложнений играют респираторные и микоплазменные инфекции [27].

Среди микотических инфекций у онкогематологических больных наиболее часто встречаются инвазивные микозы. На долю инвазивного аспергиллеза приходится от 60 до 82% всех инвазивных микозов [7, 145]. Основными возбудителями ИА являются *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*. Несколько реже встречается инвазивный кандидоз. Примечательно, что в течение многих лет ведущим патогеном среди дрожжевых грибов была *Candida albicans* (80-86%). Однако в настоящее время все чаще определяются представители *Candida non-albicans*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*. На долю *C. albicans* приходится не более 50% микозов [31].

В последние годы отмечен рост распространенности мукомикоза преимущественно среди онкогематологических больных во всем мире [157]. Заболевание характеризуется крайне агрессивным течением, полирезистентностью к антифунгальной терапии и высокой летальностью [121].

Клинические признаки инфекционного процесса у больных В-клеточными лимфомами часто стерты и искажены и не отражают реальной картины возникшего осложнения. Это обусловлено, в первую очередь, иммунологическими нарушениями, количественными и качественными изменениями клеточного состава крови как в результате самого заболевания, так и гематологической токсичности противоопухолевой терапии, а также приемом высоких доз глюкокортикостероидов, входящих в состав большинства схем цитостатической ПХТ [198].

Наиболее частым проявлением инфекции является лихорадка. Состояние нейтропенической лихорадки характеризуется сочетанием агранулоцитоза, однократным повышением температуры тела выше 38,3° С или повышением температуры тела выше 38,0° С в течение часа [60]. Возникновение нейтропенической лихорадки является показанием для назначения эмпирической

антимикробной терапии широкого спектра действия и проведения необходимых диагностических мероприятий для выявления возбудителя и возможного источника инфекции.

Однако в случае тяжелого общего состояния больного диагностику инфекций не всегда возможно выполнить в полном объеме. Некоторые осложнения цитостатической терапии, как тромбоцитопения тяжелой степени, ввиду высокого риска развития кровотечения затрудняют выполнение эндоскопических методов обследования, биопсию пораженных тканей с целью забора биологического материала для лабораторного исследования.

Таким образом, инфекционные осложнения у больных В-клеточными лимфомами требуют тщательного наблюдения за состоянием больного, ранней диагностики и своевременного лечения эффективными препаратами.

В последние годы большую проблему представляет неуклонный рост полирезистентных штаммов микроорганизмов, не чувствительных к противомикробным средствам. Также низкая эффективность терапии может быть связана и с изменением спектра возбудителей инфекций.

Изучение спектра основных возбудителей и их чувствительности к противомикробным препаратам, структуры и частоты инфекционных осложнений в отделении или стационаре представляет важную задачу для определения необходимой профилактики и адекватного лечения инфекций у онкогематологических больных.

1.3 Инвазивный аспергиллез у больных лимфопролиферативными заболеваниями

Инвазивные микозы являются наиболее серьезными и жизнеугрожающими осложнениями у онкогематологических больных. Инвазивный аспергиллез занимает первое место среди всех инвазивных микозов и составляет от 60 до 82%

[7, 145]. Частота ИА среди онкогематологических больных и реципиентов аллогенного костного мозга по европейским данным составляет 4,7-13,1%, атрибутивная летальность – 27-72,4% [132].

По данным аутопсий частота прижизненной диагностики инвазивных микозов в настоящее время низкая и составляет всего 46% (16-60%) [82]. Наиболее часто ИМ встречаются в группе больных, страдающих острыми лейкозами и миелодиспластическим синдромом как на этапе первичной терапии, так и терапии рецидива. Наблюдается высокий риск развития ИМ у гематологических больных при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [178]. Также, согласно аутопсийным данным, в последние годы возросло количество ИМ среди больных с лимфомами, среди которых у 75-85% больных было активное течение основного заболевания [91].

Данные по заболеваемости ИМ у больных с острыми лейкозами периодически обновляются. Однако в группе больных с лимфопролиферативными заболеваниями данная проблема изучена недостаточно, учитывая, что методы лечения лимфопролиферативных заболеваний значительно изменились в сторону интенсификации и применения новых препаратов. По данным литературы большинство исследований данной группы больных являются ретроспективными и крайне гетерогенными, многие представлены клиническими случаями.

Согласно немногочисленным международным исследованиям, частота встречаемости ИМ у больных с лимфопролиферативными заболеваниями составляет от 3 до 21,6% [88, 117, 194]. По данным крупного исследования «SEIFEM-2004», частота ИМ в данной группе больных составила 3,3%, в частности среди больных с хроническим лимфолейкозом – 0,5%, НХЛ – 1,6%, ЛХ – 0,7% и 0,5% среди больных множественной миеломой. У всех больных преобладали инвазивные микозы, вызванные плесневыми грибами [194]. По данным французского исследования «SAIF», хронические лимфопролиферативные заболевания занимают второе место после острых лейкозов по частоте развития ИА (21,6%) [88]. Среди больных злокачественными новообразованиями с

ИА в Санкт-Петербурге, по данным российского регистра, на долю больных с лимфомами приходится 26%. Среди них 15% составляют больные с НХЛ и 11% – с ЛХ [67]. Данные по частоте ИМ у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, согласно основным международным исследованиям, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Частота инвазивных микозов у больных лимфопролиферативными заболеваниями по данным различных исследователей (1993-2014 гг.)

| Автор, страна | Период исследования | N | Частота инвазивных микозов | | | | |
|--|---------------------|-------|----------------------------|------------|------------|----------|------------|
| | | | ХЛЛ | ЛХ | НХЛ | иНХЛ | ММ |
| Francis, 2006; Великобритания | 1995-2005 | 280 | 11 (3,9%) | / | / | / | / |
| Pagano L., 2006; Италия | 1999-2003 | 7 021 | 6 (0,5%) | 6 (0,7%) | 54 (1,6%) | / | 7 (0,5%) |
| Offidani M., 2011; Италия | 2003-2009 | 202 | / | / | / | / | 1 (0,5%) |
| Kurosawa M., 2012; Япония | 2006-2008 | 1 840 | / | 1 (1,1%) | 4 (0,3%) | / | 3 (0,8%) |
| Wongso D., 2013; Германия | 1993-2008 | 3 564 | / | 12 (0,34%) | / | / | / |
| Moreira J., 2013; США | 1999-2009 | 174 | 3 (1,7%) | / | / | / | / |
| Stanzani M., 2013; Италия* | 2009-2012* | 787 | 2,6 (4%) | / | 6 (1,5%)** | / | 4,6 (14%) |
| Nosari A.M., 2014; Италия | 2004-2012 | 1 355 | 11 (4%) | 2 (1,2%) | 27 (4,3%) | / | 2 (0,7%) |
| Takaoka K., 2014; Япония | 2006-2012 | 696 | / | / | 16 (2,3%) | / | / |
| Sun T., 2015; Китай | 2011 | 1 769 | 3 (3,13%) | 0% | 17 (1,54%) | / | 3 (0,7%) |
| Teng J.C., 2015; Австралия | 2009-2011 | 719 | 4 (7,8%) | 2 (3,6%) | 8 (4,3%) | 3 (1,7%) | 7 (2,8%) |
| Teh B.W., 2015; Австралия | 2009-2011 | 372 | / | / | / | / | 9 (2,4%) |
| Li J., 2015; Китай | 2006-2012 | 143 | / | / | / | / | 15 (10,8%) |
| Liu J., 2015; Китай | 01.2011-08.2011 | 443 | / | / | / | / | 17 (3,8%) |
| Tisi M.C., 2016; Италия | 2006-2014 | 1 191 | 4 (1,3%) | 7 (3,7%) | 11 (3,1%) | 2 (2%) | 14 (5,6%) |
| Климко Н.Н., 2014; Россия | 1998-2013 | 445 | 17 (4%) | 31 (7%) | 46 (10%) | / | 18 (4%) |
| Lortholary, 2014; Франция | 2005-2007 | 424 | 3 (3,6%) | / | 13 (15,5%) | / | 5 (6%) |
| Примечание – ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома; иНХЛ – индолентные неходжкинские лимфомы; ММ – множественная миелома; *НХЛ с исключением больных после аутологичной или аллогенной ТГСК. | | | | | | | |

Наиболее часто встречающийся ИМ среди больных с лимфопролиферативными заболеваниями – инвазивный аспергиллез. В исследовании M.C. Tisi et al. частота инвазивного аспергиллеза составила 2,6%, а инвазивного кандидоза – 0,6%. Инвазивный аспергиллез чаще встречается у больных с множественной миеломой и агрессивными типами НХЛ [137], что, вероятно, связано с более широким применением иммуносупрессивных препаратов и высокодозной химиотерапии с целью консолидации ремиссии в 1-ой линии терапии.

По данным зарубежных авторов, этиология ИА представлена следующими возбудителями: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* [88, 132]. По данным российского регистра, из биосубстратов наиболее часто выделяют *A. fumigatus* (42%), *A. niger* (33%) и *A. flavus* (21%) [8]. Значительно реже встречаются *A. ochraceus*, *A. versicolor*, *A. nidulans* и *A. terreus*. Редкие возбудители ИА могут быть резистентны к азольным антимикотикам, амфотерицину В и эхинокандинам.

Для дифференциальной диагностики видов аспергилл определяют строение и форму конидий, особенности пигментации и цвета колоний. Грибы рода *Aspergillus* широко распространены в природе: они хорошо растут в почве, на комнатных растениях и в пищевых продуктах (в кофе, чае, специях, овощах и фруктах). В медицинских учреждениях описана контаминация плесневыми грибами аппаратов для ингаляций и искусственной вентиляции легких. Также высокая концентрация конидий грибов отмечается в строительной пыли при выполнении ремонтных работ, в системах вентиляции и водоснабжения, в компонентах зданий, а также в компостных ямах на приусадебных участках [11]. Споры грибов могут сохранять жизнеспособность в течение длительного времени, ежедневно люди вдыхают сотни конидий. Однако у большинства иммунокомпетентных людей споры грибов не вызывают инфекционного заболевания. В группе иммунокомпromетированных больных инфекционное заболевание развивается благодаря наличию факторов патогенности грибов *Aspergillus* spp., а именно: способности к росту при 37° С, наличию ферментов (фосфолипазы, протеазы), а также специфических токсинов (афлатоксин

и глиотоксин), нарушающих функции нейтрофилов и макрофагов. Также мицелиальные грибы характеризуются высокой способностью к ангиоинвазии. Обычно инфицирование происходит при вдыхании конидий гриба, которые имеют размер 2,5-3 мкм, благодаря чему возможно попадание конидий в альвеолы. Другие пути инфицирования, как контактный, пищевой или травматический, встречаются редко. От человека к человеку аспергиллез не передается, больной человек не представляет опасности для окружающих его людей [12].

Основными критериями иммунокомпрометированного больного, согласно критериям Европейской организации по изучению и лечению рака/группы исследования микозов (EORTC/MSG) и, соответственно, факторами риска, предрасполагающими к развитию инвазивного аспергиллеза и других инвазивных микозов у этой группы больных, являются: длительная глубокая нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении >10 дней) на момент постановки диагноза ИА или в предшествующие 2 месяца до развития ИА; длительное использование системных глюкокортикостероидов в течение 3 недель и более (например, преднизолон $>0,3$ мг/кг/сут) в предыдущие 60 дней; реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов алло-трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток; применение Т-клеточных иммуносупрессантов (например, циклоспорин, такролимус, ингибиторы фактора некроза опухоли α , специфические моноклональные антитела, такие как алемтузумаб или аналоги нуклеозидов) в течение последних 90 дней; СПИД; первичный иммунодефицит (хроническая гранулематозная болезнь, тяжелый комбинированный иммунодефицит и другое) [178]. Также к факторам риска развития инвазивного аспергиллеза относятся некоторые факторы окружающей среды, такие как контаминация больничных, жилых и производственных помещений *Aspergillus* spp., проведение ремонтных работ в жилых и больничных помещениях, высокий уровень концентрации спор грибов в воздухе. Факторы риска развития ИА могут быть связаны с профессией больного (садоводство, фермерство или строительство), вредными привычками, как активное курение,

а также с колонизацией дыхательных путей конидиями *Aspergillus* spp. Существенную роль в развитии ИА могут играть наличие хронической обструктивной болезни легких, развитие мукозита тяжелой степени (3 степени и выше) в результате противоопухолевой терапии, а также общее состояние онкологического больного по шкале ECOG>2 (Eastern Cooperative Oncology Group) [12, 135, 182]. Согласно рекомендациям SEIFEM, больные с лимфопролиферативными заболеваниями в период проведения стартовой противоопухолевой терапии относятся к группе низкого риска развития ИМ. Однако из группы низкого риска в группу промежуточного риска переходят больные ДБКЛ, резистентные к стандартной терапии или при развитии рецидива, а также больные множественной миеломой при проведении более 3 линий терапии или ВДХТ с аутоТГСК [182]. Согласно исследованию Ogimi et al., имеются данные, что у больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток развитие острой респираторной вирусной инфекции верхних и нижних дыхательных путей, вызванной аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом парагриппа, значительно повышает риск развития ИА [190]. Также известно о случаях развития ИА на фоне острой вирусной инфекции, вызванной вирусом гриппа [141]. Вероятно, ИА развивается по причине повреждения клеток респираторного эпителия и нарушения мукоцилиарного клиренса.

Наиболее часто ИА развивается у онкогематологических больных, основную часть составляют больные острым лейкозом в период проведения терапии спасения при рецидиве острого лейкоза и во время индукции ремиссии. Также отмечен высокий риск развития ИМ у больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – 8,1% [88]. Реже ИА развивается у больных после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (0,9%), длительно получающих ГКС по поводу хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у больных хронической гранулематозной болезнью и после трансплантации легких, сердца и печени [12, 88]. Однако в последнее время отмечается увеличение частоты развития ИА в хирургических

и терапевтических отделениях реанимации и интенсивной терапии, у больных ожоговых и травматологических отделений без типичных фоновых заболеваний и факторов риска, также среди больных, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунных заболеваний [99].

У больных, страдающих лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе В-клеточными лимфомами, факторы риска развития инвазивных микозов, в том числе ИА, изучены недостаточно. В исследовании А.М. Nosari et al., включающем 1 355 больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями, определено, что главными факторами риска развития ИМ являются продолжительный агранулоцитоз ($p=0,003$) и возраст ($p=0,03$) [117]. В другом исследовании L. Gil et al. оценивалось влияние иммуносупрессивной терапии в течение 6 месяцев в претрансплантационном периоде на риск развития ИМ после проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При однофакторном анализе показано, что статистически значимо влияет применение флударабина ($p=0,008$) и ритуксимаба ($p=0,039$) в составе ПХТ, а при многофакторном анализе – только предшествующее лечение флударабином ($p=0,008$) [126]. В исследовании К. Такаока et al. факторами риска развития ИМ у больных с лимфомами являются: резистентное течение основного заболевания, проведение 2-х и более линий химиотерапии в анамнезе и агранулоцитоз. В соответствии с совокупностью указанных факторов создана шкала для определения риска развития ИМ у больных с лимфомами, по данным которой частота встречаемости ИМ у больных в группе низкого риска составила 0,19%, а в группе высокого риска – 9% [28]. Однако в данном исследовании шкала определена для всех типов лимфом, включающих и Т-клеточные лимфомы. Факторы риска развития ИМ, преимущественно ИА, в группе больных только В-клеточными лимфомами, в настоящее время не изучены.

Известно, что риск развития ИА возрастает с 5% до 10%, далее до 14% при увеличении суточной дозы преднизолона с 1,9 мг/кг/сут до 3 мг/кг/сут и выше 3 мг/кг/сут [131]. В исследовании М.Р. О'Donnell показано, что увеличение

суточной дозы преднизолона до 0,5-1,0 мг/кг увеличивает риск возникновения ИА в 6 раз в сравнении с приемом суточной дозы 0,25 мг/кг [162].

ИМ у больных с лимфопролиферативными заболеваниями могут возникать как при активном течении заболевания (дебют или рецидив лимфомы), так и в период ремиссии заболевания после проведенной химиотерапии. Также ИМ могут развиваться как в период цитопении на фоне противоопухолевой терапии, так и при удовлетворительном клеточном составе крови. В исследовании M.C. Tisi et al. медиана срока возникновения ИМ у больных лимфопролиферативными заболеваниями с первого дня противоопухолевой терапии составила в среднем 7 месяцев. Среди больных с ЛХ частота развития ИМ составляет 2,1% на этапе первичной химиотерапии, а в период лечения рецидива – 4,3%. В группе агрессивных НХЛ в возрасте до 65 лет ИМ развиваются в 6 раз чаще у больных, получающих курс ВДХТ с аутоТГСК в первой линии терапии с целью консолидации ремиссии. В группе больных старше 65 лет без лечения ВДХТ с аутоТГСК в первой линии повышенного риска развития ИМ не отмечено [101, 137]. Риск развития ИМ также выше у больных множественной миеломой, получивших ВДХТ с аутоТГСК в первой линии терапии [137].

В исследовании O. Lortholary et al. отражено, что частота развития ИА при терапии рецидива и прогрессирования лимфопролиферативного заболевания выше, чем во время первичной химиотерапии – 67% против 27% соответственно. В редких случаях (6%) наблюдается развитие ИА при проведении паллиативного лечения, что, вероятно, связано с предлеченностью больных [88]. Среди больных с индолентными формами НХЛ и хроническим лимфолейкозом ИМ чаще развиваются на фоне терапии «спасения» при рецидиве или прогрессировании заболевания.

Исследования, посвященные использованию таких новых препаратов, как ибрутиниб, показали значимое увеличение риска инвазивных микозов. Так, во французском исследовании D. Ghez et al. показано, что среди всех инвазивных микозов, развившихся в результате лечения больных ХЛЛ ибрутинибом, 81,8% пришлось на инвазивный аспергиллез. При этом у данной группы больных

отсутствовали стандартные факторы риска инвазивных микозов, как нейтропения и прием глюкокортикостероидов [84]. В другом исследовании M.S. Lionakis et al. частота ИА составила 39% у больных первичной лимфомой центральной нервной системы (ЦНС), получавших ибрутиниб. Также больные получали сопутствующую терапию глюкокортикостероидами, но при этом нейтропения не была зафиксирована [129]. Высокий риск развития ИА на фоне терапии ибрутинибом, наиболее вероятно, связан с ингибированием тирозинкиназы Брутона в здоровых макрофагах, играющих важную роль в антифунгальной защите организма. Влияние иммунотерапии (ниволумаб, пембролизумаб), терапии венетоклаксом и CAR-T (Chimeric antigen receptor) терапии на риск возникновения инвазивных микозов в настоящее время изучается.

В большинстве международных исследований ИА изучен на гетерогенных группах больных, включающих различные хронические лимфопролиферативные заболевания, а в некоторых исследованиях – и острые лейкозы. Инвазивный аспергиллез в группе больных В-клеточными лимфомами как в мировой, так и отечественной литературе практически не изучен. На сегодняшний день недостаточно проведено исследований, позволяющих выявить факторы риска развития ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии.

1.4 Диагностика инвазивного аспергиллеза у больных лимфопролиферативными заболеваниями

Успех лечения инвазивного аспергиллеза, как и другого инвазивного микоза, определяется ранней диагностикой и своевременным назначением антимикотической терапии. Однако диагностика ИА на сегодняшний день сложна ввиду отсутствия специфических клинических признаков.

Наиболее часто ИА поражает верхние и нижние дыхательные пути, отражая тем самым, что вдыхание спор мицелиальных грибов является наиболее частым способом инфицирования. Поражение придаточных пазух носа клинически проявляется асимметрией лица за счет отека, носовым кровотечением, при тяжелых формах – ишемией и разрушением твердого неба. Клинические проявления ИА легких неспецифичны, схожи с клиническими признаками пневмонии. Как правило, ИА возникает уже на фоне инфекционного процесса бактериальной или вирусной этиологии. Наиболее частым симптомом ИА является продолжающаяся лихорадка выше 38°C (86%) более 48 часов на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия. Однако и лихорадка может отсутствовать у больных, получающих глюкокортикостероиды, поскольку гормоны обладают противовоспалительным эффектом за счет угнетения продукции провоспалительных цитокинов [198]. На фоне нейтропении лихорадка отсутствует у 10-15% больных. Помимо лихорадки, больные ИА могут предъявлять жалобы на одышку, кашель, редко – кровохарканье и боль в грудной клетке. Боль в грудной клетке возникает в результате ангиоинвазии конидий гриба с образованием тромбов в легочных сосудах, что приводит к микроинфарктам легочной ткани с вовлечением плевры. Кровохарканье также возникает по причине повреждения легочных сосудов. По данным аутопсии больных ИА в исследовании R.E. Lewis et al. было обнаружено, что при условии развития ИА у больных с нейтропенией в области поражения определялись очаги некроза, вызванные геморрагическим инфарктом, и отсутствовали воспалительные клетки вокруг очага поражения. В противоположность этому, при возникновении ИА на фоне приема высоких доз глюкокортикостероидов отмечались признаки повреждения тканей и некротические изменения, вызванные выраженной воспалительной реакцией вокруг очага поражения гифами аспергилл [146]. В многоцентровом исследовании инвазивного аспергиллеза Н.Н. Клишко лихорадка выше $38,5^{\circ}\text{C}$ отмечалась у 86% онкогематологических больных, кашель – у 65%, одышка – у 64%, боль в грудной клетке и кровохарканье выявлялись реже – у 14% и 8% соответственно [8].

При отсутствии эффективного лечения ИА возможно дальнейшее распространение инфекционного процесса на органы средостения и стенку грудной клетки, а также гематогенная диссеминация с поражением любых органов и тканей с летальностью до 80%. Поражение ЦНС является наиболее опасным и приводит к развитию абсцесса головного мозга или кровоизлиянию в вещество головного мозга с соответствующей неврологической симптоматикой. Летальность также крайне высокая и составляет 40-90%, нередко диагностируется посмертно [12]. Согласно аутопсийному исследованию больных инвазивными микозами за 20-летний период (с 1989 по 2008 гг.) наиболее часто выявлялось поражение легких, причем в 90% – поражение плесневыми грибами. При ИА также наиболее часто поражались легкие (92%), ЦНС (25%), сердце (24%), почки (15%) и желудочно-кишечный тракт (15%) [91]. Преимущественное поражение легких также было выявлено при диагностике ИА при жизни у больных с лимфопролиферативными заболеваниями [93, 126]. Первичное внелегочное поражение встречается редко [94].

Ранняя диагностика ИА складывается из совокупности клинической картины, рентгенологических методов исследования, микологических и серологических методов исследования, подтверждающих микотическую природу инфекционного осложнения. Среди рентгенологических методов исследования методом выбора для выявления начальных признаков ИА легких является мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки в режиме высокого разрешения [76], альтернативными методами могут быть магнитно-резонансная томография (МРТ) грудной клетки или позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) [211]. По данным компьютерной томографии (КТ) наиболее часто диагностируются неспецифические изменения легких, характерные для пневмонии: очаговые, инфильтративные и диффузные изменения, а также симптом «матового стекла». Наиболее специфическими КТ-признаками поражения легочной ткани ИА является симптом «ореола» и симптом «серпа». Симптом «ореола» представляет собой зону просветления по периферии микотического очага, которая отражает

область кровоизлияния в легочную ткань. Этот симптом относится к «ранним» симптомам ИА и диагностируется в период агранулоцитоза. Частота выявления может достигать 96% в первые три дня ИА и снижаться до 20% на второй неделе [192]. В период восстановления клеточного состава крови может появиться симптом «серпа» – формирование зоны некроза в микотическом очаге, которая представляет собой воздушную полость в форме «полумесяца». Однако данные симптомы могут выявляться при микотических инфекциях, вызванных другими возбудителями рода *Mucorales*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Blastoschizomyces spp.*, а также бактериями *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*. Во французском многоцентровом исследовании «SAIF» по данным КТ легких у гематологических больных с ИА очаговые изменения были выявлены у 81,3%, симптом «ореола» или «серпа» у 15,2% больных [88].

Компьютерная томография не обладает 100% чувствительностью и специфичностью [163], поэтому для дополнительной диагностики инвазивного аспергиллеза выполняют лабораторные исследования. В зависимости от локализации очага поражения ИА для лабораторной диагностики используют бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), сыворотку крови, а также жидкость из плевральной полости, промывные воды из придаточных пазух носа, спинномозговую жидкость, биоптаты пораженных тканей. При ИА легких среди респираторных биосубстратов наиболее эффективно исследование БАЛ. Мокроту необходимо исследовать при невозможности выполнения фибробронхоскопии (ФБС) для забора БАЛ, при этом исследование следует повторять трижды. Своевременное выполнение ФБС с забором БАЛ для дальнейшего исследования является важным условием в ранней диагностике ИА, что подтверждено в исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов [24, 49, 111]. Бронхоскопию желательно проводить, опираясь на данные КТ грудной клетки, с целью забора материала в непосредственной близости от очага поражения легочной ткани. Лабораторные исследования биосубстратов включают серологический и микологический методы диагностики ИА.

«Золотым стандартом» постановки диагноза ИА «доказанный» на сегодняшний день остаются культуральный метод, при котором культура гриба рода *Aspergillus* получена из стерильного биосубстрата, и гистологическое подтверждение наличия септированного мицелия в биопсийном или аутопсийном материале. Микологический метод диагностики включает посев и микроскопию исследуемого биосубстрата. Чувствительность и специфичность данных методов не превышает 50%. Для проведения микроскопии исследуемые препараты (БАЛ, мокрота, биопсийный материал) готовят в просветляющей жидкости (10% раствор гидроксида калия в 10% водном растворе глицерина), для повышения эффективности микроскопии препараты обрабатывают флюоресцентной окраской калькофлуор белый (бланкофор или увитекс 2В), который связывается с β -глюканом и хитином клеточной стенки гриба. Окрашенные препараты просматривают в люминесцентном микроскопе и выявляют тонкий септированный мицелий, толщиной 5-15 мкм, ветвящийся под углом 45°. Такой вид мицелия характерен для грибов рода *Aspergillus*, однако схожие гифы могут выявляться и у других мицелиальных грибов – *Fusarium*, *Scedosporium*, *Acremonium* spp. Данный метод позволяет дифференцировать дрожжевых и мицелиальных возбудителей, а среди мицелиальных грибов разделить микромицеты с септированным и несептированным мицелием, последний характерен для мукомрицетов. Для повышения эффективности диагностики ИА, подтверждения наличия аспергиллы в исследуемом материале и идентификации вида возбудителя необходимо культуральное исследование. Посев исследуемых биосубстратов проводят на специализированной питательной среде – агар Сабуро, содержащей левомицетин для подавления роста бактерий. Продолжительность инкубации составляет не менее 5 суток при температуре 30° С и 37° С. Вид возбудителя определяют с учетом особенностей культуры, а также морфологических и физиологических свойств возбудителя. Идентификация вида необходима для оценки чувствительности возбудителя к антимикотикам. Например, *A. terreus* не чувствителен к амфотерицину В, редкие возбудители аспергиллеза *A. calidouustus* и *A. lentulus* могут быть устойчивы к препаратам из группы азолов. Однако культуральный метод

исследования респираторных жидкостей не позволяет отличить инвазивный аспергиллез от колонизации дыхательных путей грибами рода *Aspergillus*. Одним из современных методов определения вида возбудителя является молекулярный метод «MALDI-TOF» (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – Time Of Flight – матрично-активированная лазерная десорбционно/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия). На основании этого метода возможно выявить молекулярную формулу и строение исследуемого вещества и сравнить с белковыми масс-спектро-профилями из библиотеки существующих масс-спектров.

При гистологическом исследовании грибы рода *Aspergillus* в пораженных тканях хорошо выявляются при импрегнации материала серебром по Гомори-Гроккоту, а также при использовании окраски PAS (Periodic Acid Schiff) и гематоксилин-эозина. Помимо септированного мицелия в гистологических препаратах возможно обнаружение абсцесса и инфаркта пораженной ткани.

Основной недостаток микологических методов исследования – низкие показатели чувствительности и специфичности, которые не превышают 50% [185]. Выполнение биопсии пораженного участка ткани для дальнейшего гистологического исследования часто затруднено из-за тяжести состояния больного и осложнений проведенной противоопухолевой терапии (тромбоцитопения тяжелой степени, коагулопатия).

Появление некультуральных методов диагностики ИМ привело к значимому увеличению частоты прижизненной диагностики данного осложнения с 16% до 51% [91]. Серологический метод заключается в определении уровня галактоманнана в биологических жидкостях (кровь, мокрота, БАЛ, спинномозговая жидкость) с помощью двойного иммуноферментного анализа (ИФА), основанного на «сэндвич»-варианте с использованием моноклональных антител к галактоманнану (ГМ), сорбированных на микропланшете. Галактоманнан представляет собой полисахарид клеточной мембраны клетки гриба рода *Aspergillus*, который высвобождается при росте гиф гриба и попадает в кровь и другие биологические жидкости при ИА. Циркулирующий в биологических жидкостях галактоманнан может определяться за 5-7 дней до появления

клинических признаков ИА. Тест на галактоманнан основан на сравнении в спектрофотометре оптической плотности исследуемого и контрольного образцов, последний содержит 1 нг/мл галактоманнана. Чувствительность и специфичность данного метода достаточно высоки, по некоторым данным международных исследований достигают 92% и 98% соответственно, однако эти показатели могут меняться в зависимости от разных подходов к оценке результатов данного теста. Так, прогностическая ценность положительного результата увеличивается при выборе индекса оптической плотности выше 1,0, а в диапазоне 0,5-1,0 – уменьшается. По данным многоцентрового исследования было показано, что cut-off выше 0,5 для БАЛ у онкогематологических больных является оптимальным, при этом чувствительность и специфичность теста остаются высокими – 79% и 96% соответственно [75]. В российском многоцентровом исследовании по изучению ИА преимущественно у онкогематологических больных (88%) (больные с острым лейкозом – 51%, неходжкинскими лимфомами – 10%, лимфомой Ходжкина – 7%, множественной миеломой – 4%, хроническим лимфоцитарным и миелоидным лейкозами – 8%) было показано, что частота положительного теста на галактоманнан при исследовании БАЛ составила 69% [8]. В зарубежных исследованиях А.М. Nosari et al. и М.С. Tisi et al. среди больных лимфопролиферативными заболеваниями и ИА положительный тест на галактоманнан в БАЛ и сыворотке крови был выявлен у 71% и 85% больных соответственно [137, 138]. Тест на галактоманнан в сыворотке крови позволяет заподозрить диагноз ИА у онкогематологических больных высокого риска еще до появления клинических и рентгенологических признаков ИА. Целесообразно применять данный метод для раннего выявления ИА среди больных, не получающих антимикотическую профилактику препаратами с противоплесневой активностью (например, профилактика позаконазолом). Серологический метод диагностики ИА отличается от других микологических методов (микроскопия и посев биосубстратов) быстротой получения результата, высокой диагностической точностью, простотой в получении материала при анализе сыворотки крови и возможностью оценки эффекта антимикотической терапии на основании

результатов повторных тестов на галактоманнан в биологических жидкостях в динамике. Примечательно, что в отличие от чувствительности теста на ГМ в БАЛ, чувствительность теста в сыворотке крови зависит от уровня нейтропении – так, у больных в отсутствии нейтропении чувствительность теста не превышает 20%, однако при наличии нейтропении достигает 70%, что связано с высокой способностью аспергилл к ангиоинвазии [110]. Также при выполнении данного теста возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Ложноотрицательные результаты вероятны при исследовании биосубстрата на фоне проведения антимикотической профилактики или терапии. Ложноположительные результаты теста на галактоманнан встречаются при одновременном применении таких антибиотиков, как пиперациллин/тазобактам и амоксициллин/клавуланат, а также возможны перекрестные реакции из-за наличия ГМ в клеточных мембранах других грибов (*Penicillium*, *Paecilomyces*, *Alternaria*, *Fusarium* и *Histoplasma* spp.). Не исключена возможность контаминации грибами рода *Aspergillus* слизистой верхних дыхательных путей, а также контаминация биоматериала в лабораторных условиях. У детей бывают перекрестные реакции при употреблении в пищу мучных продуктов, как крупы и макароны, а также молочных и соевых продуктов, содержащих галактоманнан. Таким образом, для постановки диагноза ИА необходимо учитывать не только лабораторные, но и клинические, рентгенологические признаки, а также наличие факторов риска развития ИМ у каждого больного.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) представляет метод определения грибов рода *Aspergillus* spp. по выявлению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в сыворотке крови и БАЛ. По данным метаанализа диагностики ИА при применении только метода ПЦР в сыворотке крови чувствительность и специфичность составляют 88% и 75% соответственно [201]. В рандомизированном контролируемом исследовании С.О. Morrissey et al. было показано, что совместное выполнение теста на галактоманнан и ПЦР повышает точность диагностики ИА: прогностическая ценность положительного результата составляет 80%, прогностическая ценность отрицательного результата – 80-90%

(степень рекомендаций и уровень доказательств – АII) [106]. Следует учитывать возможность ложноположительных результатов в связи с вероятной контаминацией окружающей среды спорами *Aspergillus spp*, а также особенностями проведения теста. Помимо этого, обнаружение ДНК *Aspergillus* в БАЛ не позволяет различить колонизацию спорами дыхательных путей и ИА легких. Однако уникальность метода ПЦР заключается в том, что он позволяет одновременно определить как род плесневого гриба, так и вид возбудителя. Также с помощью этого метода возможно определение мутаций, связанных с резистентностью некоторых видов *Aspergillus* к азолам [74, 179].

Согласно последним рекомендациям «ESCMID-ECMM-ERS» (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – European Confederation of Medical Mycology – European Respiratory Society), ПЦР диагностика рекомендована для диагностики ИА у гематологических больных, реципиентов аллотГСК и гематологических больных с длительной нейтропенией [77]. Также обновленные данные по установленным критериям EORTC/MSG свидетельствуют, что наличие положительного результата ПЦР-анализа, по аналогии с тестом на галактоманнан, у больных с факторами риска развития инвазивного аспергиллеза позволяет установить диагноз вероятного инвазивного аспергиллеза [179].

Тест на β -D-глюкан (Fungitell) является эффективным методом диагностики ИМ, однако не позволяет дифференцировать отдельно ИА от других инвазивных микозов, поскольку (1,3)- β -D-глюкан содержится в клеточной стенке большинства грибов, кроме семейства *Zygomycetes*. Сочетание теста на β -D-глюкан с определением уровня галактоманнана или с ПЦР-диагностикой позволяет повысить точность диагностики ИА [45].

Lateral flow device (LFD) является новым методом определения антигена *Aspergillus* в биологических образцах с использованием иммунохроматографического метода и относится к разряду тест-систем «у постели больного», который выполняется в течение 15 минут. Для выполнения теста используется мышинное моноклональное антитело JF5, которое связывается

с экстрацеллюлярным гликопротеином (маннопротеин), секретирующимся при активном росте аспергилл. Данный тест на 22 сыворотках крови больных показал свое преимущество по специфичности по сравнению с исследованием уровня галактоманнана [155]. Использование LFD-теста в БАЛ имеет больше преимуществ в сравнении с сывороткой крови, поскольку системное влияние антимикотической профилактики или терапии менее вероятно [116]. Однако в настоящее время тест на β -D-глюкан, LFD и ПЦР-диагностика пока не зарегистрированы в Российской Федерации [8].

Несмотря на все диагностические возможности определения ИА на сегодняшний день, чувствительность всех методов значительно снижается при проведении антимикотической профилактики препаратами с противоплесневой активностью, а также раннем назначении эмпирической антимикотической терапии. В связи с этим наиболее эффективно использовать одновременно несколько диагностических тестов, что позволяет повысить вероятность выявления ИА. Так, в исследовании Hoenigl et al. было показано, что применение LFD-теста или ПЦР диагностики ИА в БАЛ совместно с высоким уровнем интерлейкина-8 в сыворотке крови (>300 пк/мл) у больных, получающих антимикотическую терапию или профилактику, позволяет повысить точность диагностики ИА. Также комбинация данных методов дает возможность провести дифференциальную диагностику между наличием вероятного ИА и отсутствием ИА у больного [79].

В соответствии с критериями EORTC/MSG инвазивный аспергиллез классифицируют как «возможный», «вероятный» и «доказанный» [178].

Диагноз инвазивный аспергиллез «возможный» устанавливается при наличии факторов риска развития инвазивного аспергиллеза у больного, а также клинических и рентгенологических признаков микотического поражения органов. При этом отсутствуют подтверждающие данные серологических и микологических методов исследования биоматериала.

Инвазивный аспергиллез «вероятный» устанавливается при сочетании факторов риска развития ИА, клинических, рентгенологических признаков ИА,

а также наличия хотя бы одного подтверждающего анализа серологического исследования биоматериала (положительный тест на галактоманнан в БАЛ и/или сыворотке крови, спинномозговой жидкости) и микологического исследования (наличие септированного мицелия и/или высев аспергиллы в нестерильном биоматериале, например, БАЛ, мокрота, моча и другие).

Инвазивный аспергиллез «доказанный» устанавливается при сочетании факторов риска развития ИА, клинических, рентгенологических признаков ИА, а также обязательного наличия подтверждающего анализа микологического исследования (наличие септированного мицелия и/или высев аспергиллы в стерильном биоматериале), возможно сочетание микологического исследования с серологическим исследованием (положительный тест на галактоманнан, например, в БАЛ и/или сыворотке крови, спинномозговой жидкости). Безусловным доказательством инвазивного аспергиллеза является выявление мицелия гриба в гистологических препаратах, полученных при удалении или биопсии пораженной ткани вне зависимости от наличия или отсутствия нейтропении [179].

1.5 Лечение инвазивного аспергиллеза у больных лимфопролиферативными заболеваниями

Лечение больных с ИА требует комплексного подхода: помимо назначения противогрибковых препаратов необходим контроль над фоновым заболеванием, а также снижение выраженности факторов риска развития ИМ. Наряду с лекарственной терапией у некоторых больных применяется и хирургическое лечение. Проведение хирургического лечения необходимо в случае микотического поражения придаточных пазух носа, ЦНС, костей с целью удаления пораженных тканей и является обязательным условием успешного лечения ИА.

В случае поражения легочной ткани оперативное вмешательство показано в основном при возникновении риска развития легочного кровотечения. Данное

осложнение может быть вызвано как ангиотропизмом *Aspergillus* spp., приводящим к поражению легочных сосудов, так и тесным расположением очага инфекции рядом с крупным сосудом. Помимо лечения полученный операционный материал служит для более точной диагностики ИА.

В лекарственной антифунгальной терапии ИА используются препараты следующих групп: полиены, азолы и ингибиторы синтеза глюкана. Самым первым и единственным на протяжении 50 лет антимикотическим препаратом для лечения тяжелых ИМ был амфотерицин В, относящийся к группе полиенов. Данный препарат применяется с конца 1950-х годов и используется по сегодняшний день по большому количеству зарегистрированных показаний. Однако терапия амфотерицином В сопряжена с высокой токсичностью в связи со схожим строением клеточной стенки гриба и цитоплазматической мембраны клетки организма. Препарат связывается с эргостеролом клеточной стенки гриба, что приводит к повышению ее проницаемости, потере содержимого цитоплазмы и гибели мицелиальной клетки. Основным побочным эффектом амфотерицина В является его нефротоксичность, которая может привести к тяжелому повреждению почек. Поэтому применение данного препарата ограничено, особенно среди больных с нарушением функции почек, а также при комбинации с другими нефротоксичными препаратами (аминогликозиды, циклоспорин, ванкомицин). Помимо нефротоксичности при терапии амфотерицином В возможны тяжелые инфузионные реакции, вызванные, наиболее вероятно, активацией провоспалительных цитокинов. Среди всех грибов рода *Aspergillus* устойчивость к амфотерицину В выявлена у *Aspergillus terreus*. По данным международных и российских рекомендаций по лечению ИМ, амфотерицин В не рекомендован для лечения ИА в связи с выраженной токсичностью и недостаточной клинической эффективностью (AI) [12, 85].

Более безопасный и альтернативный амфотерицину В препарат был создан в 1990-х годах – липидный комплекс амфотерицина В. Лекарственная форма была получена путем создания комплексов амфотерицина В с липидосодержащими субстанциями, что обеспечивает высвобождение действующего вещества только

при соприкосновении с клетками мицелиальных грибов и относительную интактность по отношению к нормальным клеткам и тканям. Липидный комплекс амфотерицина В является стартовой терапией при лечении мукормикоза, однако при ИА – альтернативный антимикотик (уровень доказательности СШ). Широкое использование этого препарата также ограничено ввиду высокой стоимости. Липосомальный амфотерицин В представляет собой лиофилизированную форму амфотерицина В, инкапсулированную в фосфолипидсодержащие липосомы, благодаря чему препарат может длительное время находиться в кровотоке и высвободиться только при соприкосновении с клетками гриба. По данным J.P. Barrett et al., использование липидассоциированных форм амфотерицина В позволило значительно снизить токсичность и риск смертности от любых причин по сравнению с амфотерицином В дезоксихолатом, при этом достоверной разницы в клинической эффективности между новыми формами амфотерицина В выявлено не было [33]. Применение липидного комплекса амфотерицина В или липосомального амфотерицина В при инвазивном аспергиллезе возможно в случае развития инфекции на фоне профилактики азолами (смена класса антимикотика), наличия резистентности возбудителей к азолам, лекарственных взаимодействий азольных антимикотиков с другими лекарствами, аллергической реакции на азолы [77].

Азолы представляют группу синтетических антимикотиков, которые были синтезированы в 1990-х годах. К азолам I поколения относятся флуконазол и итраконазол, к азолам II поколения – вориконазол, позаконазол и изавуконазол, которые созданы в начале 2000-х годов. Азолы преимущественно обладают фунгистатическим действием. Основной механизм действия связан с ингибированием зависимой от цитохрома P-450 14 α -деметилазы, которая катализирует превращение ланостерола в эргостерол. В связи с особенностями механизма действия азолов необходимо учитывать лекарственные взаимодействия с препаратами, в метаболизме которых также принимает участие цитохром P-450 (карбамазепин, ингибиторы протонной помпы, рифампицин). Препаратом выбора для лечения ИА у онкогематологических больных является

вориконазол (уровень доказательности – АI), согласно как Российским национальным рекомендациям, так и европейским рекомендациям «ЕСIЛ-6» (European Conference on Infections in Leukemia) [85]. Вориконазол обладает значительно меньшим профилем токсичности, чем амфотерицин В, и может применяться как во внутривенной форме, так и в форме суспензии для приема внутрь. Флуконазол и вориконазол характеризуются хорошей абсорбцией в желудочно-кишечном тракте и не зависят от уровня кислотности желудочного содержимого. Высокая эффективность вориконазола в первой линии терапии была показана в рандомизированном исследовании среди иммунокомпрометированных больных (гематологические больные, перенесшие аллоТГСК, ВДХТ с аутоТГСК, больные с апластической анемией и миелодиспластическим синдромом, больные со СПИД и другие), в котором выживаемость больных в группе терапии вориконазолом была значимо выше, чем в группе больных, получавших амфотерицин В (71% против 58%) [207].

В случае неэффективности лечения вориконазолом следует исключать следующие причины: не достигнута эффективная концентрация вориконазола в крови, мнимое увеличение очаговых изменений легких, связанное с восстановлением уровня лейкоцитов и появлением зоны инфильтрации иммунокомпетентными клетками вокруг очага, другая микотическая инфекция или сочетанное поражение ИА и мукормикозом [123, 152]. На сегодняшний день существуют виды аспергилл, которые резистентны к вориконазолу или могут приобрести резистентность при длительном применении азольных антимикотиков [60, 203]. Приобретенная резистентность наиболее характерна для *Aspergillus fumigatus* [100]. Также резистентность может быть связана с применением азольных фунгицидных препаратов, используемых для защиты растений и зерновых культур. Основная причина развития резистентности аспергилл – это мутация генов *сур51А* и *сур51В*, которые ответственны за синтез 14 α -деметилазы [103]. Таким образом, существует опасность попадания в органы дыхания иммунокомпрометированных больных первично резистентных аспергилл [41, 59, 203]. Для таких больных монотерапия вориконазолом неэффективна,

наиболее предпочтительна комбинированная терапия с эхинокандинами или монотерапия липосомальным афотерицином В. Определение концентрации вориконазола в крови является важным условием для успешного лечения ИА. Рекомендованная концентрация вориконазола в плазме крови составляет 2-6 мг/л (AII), ее следует определять на 2-5 дни от начала антимикотической терапии, далее – через неделю для подтверждения адекватной терапевтической концентрации вориконазола в крови. Также мониторинг терапевтической концентрации вориконазола в крови необходим в случае ухудшения состояния больного, одновременного применения лекарственных препаратов, являющихся индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома Р-450 [77]. В случае удвоения дозы препарата площадь под фармакокинетической кривой увеличивается в 4 раза [12].

Помимо вориконазола препаратом выбора в первой линии терапии ИА является изавуконазол, который был одобрен FDA в 2015 году для лечения ИА и мукомикоза (уровень доказательности – AI). В международном клиническом исследовании «SECURE» показано, что эффективность лечения ИА изавуконазолом в первой линии терапии сравнима с эффективностью лечения вориконазолом. Также терапия изавуконазолом характеризуется лучшей переносимостью, меньшей частотой развития побочных эффектов, таких как повышение уровня печеночных трансаминаз, зрительные нарушения, кожная токсичность. Также отсутствие циклодекстрина в составе препарата, в отличие от вориконазола, позволяет применять его при нарушении функции почек. Кроме того, изавуконазол в сравнении с вориконазолом эффективен в отношении как грибов рода *Aspergillus*, так и грибов семейства *Mucorales* [142].

При проведении первичной антифунгальной профилактики вориконазолом, а также наличии противопоказаний к применению вориконазола для стартовой терапии ИА, альтернативными препаратами являются липосомальный амфотерицин В (BII), каспофунгин (CII), липидный комплекс амфотерицина В (CIII), позаконазол, а также возможна комбинированная терапия вориконазола с анидулафунгином (CI). Терапия амфотерицином В дезоксихолат не рекомендована ввиду высокой токсичности (AI).

Эхинокандины относятся к новому классу антимикотиков. Механизм действия этих препаратов связан с ингибированием фермента 1,3-β-глюкан-синтазы, что приводит к нарушению синтеза глюканов в клеточной стенке гриба. Эхинокандины отличаются хорошей переносимостью, поскольку 1,3-β-глюкан отсутствует в организме человека, и нежелательные явления встречаются редко, среди них возможны лихорадка, головная боль и повышение уровня печеночных трансаминаз. Также препараты этой группы метаболизируются в печени без участия изоферментов цитохрома P-450, что обуславливает меньшее число лекарственных взаимодействий, нежели у вориконазола. Эхинокандины обладают широким спектром действия против мицелиальных грибов и дрожжей, поэтому каспофунгин рекомендован для эмпирической терапии нейтропенической лихорадки, устойчивой к антибиотикам широкого спектра (AI), а также может быть использован в качестве альтернативного препарата лечения ИА, однако не рекомендован в качестве стартовой терапии ИА (СИ) [77]. Также эхинокандины возможно сочетать с другими антимикотиками из группы азолов или полиенов, в результате чего аддитивный эффект лекарств усиливается.

Позаконазол относится к новому триазольному антимикотику II поколения, который активен против большинства инвазивных микозов, в том числе полирезистентных (мукомикоз). Позаконазол, как и препараты из группы эхинокандинов, является альтернативным препаратом в лечении ИА и назначается при неэффективности стартовой терапии вориконазолом (ВИ). В случае отсутствия эффекта антимикотической терапии рекомендовано определение концентрации позаконазола в крови, рекомендованная концентрация – более 1 мг/л. Позаконазол в отличие от вориконазола в меньшей степени ингибирует изоферменты цитохрома P-450, что обуславливает меньшее число лекарственных взаимодействий и лучшую переносимость. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению резистентности некоторых штаммов микромицетов (появление панрезистентного штамма *Candida auris*, резистентность к азольным антимикотикам грибов рода *Aspergillus*), в связи с чем разрабатываются новые антифунгальные препараты. Также у некоторых уже

известных препаратов, таких как тамоксифен, ингибиторы циклооксигеназы 2 типа, сертралин, выявлено, что их механизм действия обладает и противогрибковой активностью [78].

Эффективность антимикотической терапии оценивают на 4-7 сутки при отсутствии ухудшения общего состояния больного в соответствии с критериями, разработанными «EORTC/MSG» (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) в 2008 году. Отсутствие клинических симптомов ИА, разрешение рентгенологических признаков инфекции, отрицательные результаты повторного теста на галактоманнан и микологических исследований биосубстратов свидетельствуют об эффективном лечении ИА. В случае сохранения симптомов заболевания, прогрессирования рентгенологических изменений, а также сохранения признаков инфекции по данным серологического и микологического методов исследования терапия считается неэффективной [72].

Средняя продолжительность антимикотической терапии составляет от 60 до 90 дней и проводится до полного разрешения клинических признаков инфекции, разрешения или стабилизации рентгенологических изменений, а также до завершения периода иммуносупрессии и нейтропении. Длительность антимикотической терапии зависит от локализации и распространенности инфекционного процесса, выраженности и длительности иммуносупрессивной терапии у больных после аллотГСК, а также от особенностей течения фонового заболевания.

При отсутствии своевременного лечения инвазивного аспергиллеза летальный исход возникает практически всегда в течение 1-4 недель с момента начала инфекционного осложнения. Более 80% летальных исходов, связанных с ИА, возникают в первые 12 недель от начала заболевания. Летальность зависит от локализации и распространенности ИА, а также от активности онкогематологического заболевания и длительности иммуносупрессии и нейтропении.

Первичная профилактика антимикотиками показана онкогематологическим больным, у которых риск возникновения ИМ не менее 8-10%. Первичная профилактика ИА у онкогематологических больных, в том числе с лимфопролиферативными заболеваниями, эффективна среди больных с высоким риском развития ИА: ожидаемая длительность агранулоцитоза более 10 дней и проведение аллоТГСК. Препаратом выбора для первичной профилактики является позаконазол, 600 мг в сутки (уровень доказательности АI), альтернативными – вориконазол (AII) или каспофунгин/микафунгин (CII) [12]. Антифунгальная профилактика продолжается до достижения уровня нейтрофилов $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и более (AI) и до прекращения иммуносупрессивной терапии (преднизолон >1 мг/кг/сут).

Вторичная антифунгальная профилактика проводится с целью предотвращения рецидива ИА на фоне продолжающейся противоопухолевой терапии, которая сопровождается агранулоцитозом более 7 суток или проведением иммуносупрессивной терапии (преднизолон >1 мг/кг/сут) (A II). Частота рецидива ИА среди больных, которым проводится трансплантация костного мозга, при отсутствии вторичной антифунгальной профилактики превышает 50%. Также, помимо лекарственной профилактики, рекомендовано хирургическое удаление очагов инфекции до проведения трансплантации костного мозга.

Ранняя адекватная антифунгальная терапия является важнейшим условием успешного лечения инвазивного аспергиллеза и позволяет спасти 70-90% больных. Появление в последнее время более современных и безопасных антифунгальных препаратов позволит повысить эффективность лечения ИА у онкогематологических больных. Помимо ранней терапии у иммунокомпрометированных больных важную роль играет устранение и снижение выраженности иммуносупрессии. Как в отечественной, так и зарубежной литературе нет точных данных по диагностике и эффективности лечения больных В-клеточными лимфомами, осложненных инвазивным аспергиллезом. Не изучено влияние самого инвазивного аспергиллеза на эффективность лечения В-клеточных лимфом, что также подтверждает актуальность данного исследования.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика больных

Квалификационное исследование выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на базе отделения гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии при сотрудничестве с клиникой НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. В диссертационное исследование включены сведения о 813 больных В-клеточными лимфомами, которые были получены из первичной документации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2017 гг. (n=723) и базы данных НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, в которую включены больные из 10 многопрофильных стационаров г. Санкт-Петербург с 1998 по 2015 годы (n=90). Проведение диссертационного исследования рассмотрено и одобрено в соответствии с нормативными документами на заседании Локального Этического Комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

(протокол № 20 от 23.11.2017 г.). Больных включали в исследование только после того, как получали полную информацию о методах диагностики и лечения основного заболевания и его осложнений и подписывали осознанное и добровольное согласие на участие.

Для решения поставленных задач с учетом научной методологии и целостности данных были сформированы отдельные группы больных лимфомами. В основную исследовательскую группу для изучения этиологии, сроков развития, клинических проявлений и методов диагностики, а также эффективности терапии ИА были включены сведения о 126 больных В-клеточными лимфомами: 90 больных из базы данных НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России с 1998 по 2015 годы, 36 больных из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2017 гг. Для изучения факторов риска развития ИА у больных В-клеточными лимфомами был выбран дизайн исследования «случай-контроль» – 1:1. Всего включили 252 больных, из них вышеперечисленные 126 больных с инвазивным аспергиллезом и 126 больных без инвазивного аспергиллеза из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Для определения частоты ИА у больных В-клеточными лимфомами изучены данные о 723 больных, которые получали противоопухолевую терапию (2 031 циклов ПХТ) с 2014 по 2017 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Анализ влияния ИА на результаты лечения В-клеточных лимфом проведен в выборке 165 случаев, получивших противоопухолевую терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2017 гг., из них 105 больных первичной терапии (больные с ИА – 20, больные без ИА – 85) и 60 больных терапии рецидива (больные с ИА – 16, больные без ИА – 44), в соотношении «случай-контроль» – 1:4,6. На основании полученных данных у больных В-клеточными лимфомами оценили общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и безрецидивную выживаемость.

Общая характеристика основной исследовательской группы больных В-клеточными лимфомами, созданной для изучения этиологии, сроков развития, клинических проявлений, методов диагностики и эффективности терапии инвазивного аспергиллеза представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика больных В-клеточными лимфомами с ИА

| Переменные | Лимфома Ходжкина с ИА, (n=59) | Неходжкинские лимфомы с ИА, (n=67) |
|--|----------------------------------|---------------------------------------|
| Характеристики больных/лимфомы | | |
| Возраст, года (медиана) | 16-65 (31) | 19-77 (54) |
| Пол муж/жен | 32 (54,2%)/27 (45,8%) | 43 (64,2%)/24 (35,8%) |
| Диагноз | | |
| ЛХ классическая: | 100% (59) | – |
| нодулярный склероз | 64,4% (38/59) | – |
| смешанноклеточный вариант | 10,2% (6/59) | – |
| тип преобладания лимфоидной ткани | 3,4% (2/59) | – |
| лимфоидное истощение | – | – |
| не установлен морфологический подтип | 22% (13/59) | – |
| ДБКЛ | – | 64,2% (43/67) |
| Первичная медиастинальная В-кл лимфома | – | 8,9% (6/67) |
| Лимфома зоны мантии | – | 8,9% (6/67) |
| Лимфома из малых лимфоцитов | – | 6% (4/67) |
| Лимфома маргинальной зоны | – | 4,5% (3/67) |
| Лимфома Беркитта | – | 3% (2/67) |
| Фолликулярная лимфома | – | 3% (2/67) |
| Первичная лимфома ЦНС | – | 1,5% (1/67) |
| Стадия: | – | |
| локализованная (I-II) | 42,4% (25/59) | 19,4% (13/67) |

| | | |
|---------------------------|---------------|---------------|
| распространенная (III-IV) | 40,7% (24/59) | 43,3% (29/67) |
| не указана | 16,9% (10/59) | 37,3% (25/67) |
| Фаза заболевания: | | |
| рецидив / резистентность | 44,1% (26/59) | 46,3% (31/67) |
| дебют | 42,4% (25/59) | 44,8% (30/67) |
| не указана | 13,5% (8/59) | 8,9% (6/67) |
| Прогноз: | | |
| благоприятный | 20% (4/20) | 5,6% (1/18) |
| промежуточный | – | 44,4% (8/18) |
| неблагоприятный | 80% (16/20) | 50% (9/18) |
| Количество линий ПХТ: | | |
| 1 | 40,7% (24/59) | 43,3% (29/67) |
| ≥2 | 40,7% (24/59) | 44,8% (30/67) |
| Не указано | 18,6% (11/59) | 11,9% (8/67) |

Продолжение таблицы 2

| Переменные | Лимфома Ходжкина | Неходжкинские лимфомы |
|---|------------------|-----------------------|
| | с ИА, (n=59) | с ИА, (n=67) |
| Всего циклов ПХТ | 380 | 341 |
| Медиана циклов ПХТ (перед ИА) | 4 (1-19) | 2 (1-12) |
| ПХТ с ГКС ^а (количество больных) | 78% (39/50) | 90,7% (49/54) |
| Таргетная терапия ^б | 4% (2/50) | 75,5% (37/49) |
| ВДХТ с аутоТГСК | 15,3% (9/59) | 7,5% (5/67) |
| аллоТГСК | 8,5% (5/59) | 5,9% (4/67) |

Примечание – ^аПХТ с ГКС – полихимиотерапия с глюкокортикостероидами (применение ГКС в составе цикла ПХТ в период диагностики ИА или в предшествующие 60 дней до развития ИА); ^бТаргетная терапия – ритуксимаб в группе НХЛ и CD20+ ЛХ, брентуксимаб ведотин в группе ЛХ.

В данную исследовательскую группу были включены сведения о 126 больных В-клеточными лимфомами с «вероятным» или «доказанным» инвазивным аспергиллезом по критериям EORTC/MSG, 2008, из них с ЛХ – 59 больных (48%) и с НХЛ – 67 больных (52%). Медиана наблюдения за больными, включенных в эту группу, составила 12 (от 1 до 120) месяцев. Возраст

больных в группе ЛХ варьировал от 16 до 65 лет, медиана возраста составила 31 год, во второй группе – от 19 до 76 лет, медиана возраста – 54 года. В обеих группах (ЛХ и НХЛ) преобладали мужчины – 54,2% против 64,1%; женщины – 45,8% против 35,9% соответственно. Сопутствующую патологию у больных В-клеточными лимфомами оценивали по основным органам и системам: патология сердечно-сосудистой системы, легких, почек, печени и билиарного тракта, желудочно-кишечного тракта, а также наличие другого онкологического заболевания и сахарного диабета.

У больных В-клеточными лимфомами с ИА наиболее часто диагностировали сопутствующую патологию легких (7%, 9/126) и почек (7%, 9/126). Патология легких представлена следующими состояниями: ХОБЛ – 4 больных, из них у 1 больного выявлено сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы, хронический бронхит – 1 больной, хилоторакс – 1 больной, перенесенная тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого в анамнезе – 1 больной, лобэктомия в анамнезе – 1 больной.

В группе больных ЛХ патология легких выявлена у 2 (3%) больных, среди которых у одного больного диагностирована ХОБЛ, у второго – хронический бронхит.

В группе больных НХЛ патология легких выявлена у 7 (10%) больных: ХОБЛ – 3 больных, ХОБЛ с бронхиальной астмой – 1 больной, хилоторакс – 1 больной, тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого в анамнезе – 1 больной, лобэктомия в анамнезе – 1 больной.

Сопутствующая патологии почек у больных В-клеточными лимфомами представлена следующими состояниями: хронический пиелонефрит – 4 больных, хроническая почечная недостаточность, развившаяся вследствие гидронефроза – 1 больной, амилоидоз почек – 2 больных, нефростомия – 1 больной, мочекаменная болезнь, камни левой почки – 1 больной.

В группе ЛХ сопутствующая патология почек выявлена у 5 (8%) больных: хронический пиелонефрит – 2 больных, амилоидоз почек – 2 больных, мочекаменная болезнь, камни левой почки – 1 больной.

В группе НХЛ патологию почек обнаружили у 4 (6%) больных: хронический пиелонефрит – 2 больных, хроническая почечная недостаточность, развившаяся вследствие гидронефроза – 1 больной, нефростомия – 1 больной.

Сопутствующую патологию других органов и систем диагностировали реже: патологию сердечно-сосудистой системы – 6% (8/126), патологию желудочно-кишечного тракта – 5% (6/126), патологию печени и билиарного тракта – 1,5% (2/126), сахарный диабет диагностировали у 1 больного (0,8%), другое онкологическое заболевание – у 7 больных (5,5%).

В каждой группе поровну поделились больные, которым проводили противоопухолевую терапию по поводу дебюта и рецидива В-клеточной лимфомы: ЛХ – 42,4% против 44,1%; НХЛ – 44,8% против 46,3% соответственно. Одна линия ПХТ проведена 49,53% (53/107) больным, две и более линии ПХТ проведено 50,47% (54/107) больных. Среди больных, получивших две и более линий ПХТ, распределение было следующим: две линии – 48,15% (26/54), три линии – 11,11% (6/54), четыре линии – 9,26% (5/54), пять линий 3,7% (2/54), не указано – 27,78% (15/54). При проведении первичной терапии медиана циклов химиотерапии у больных В-клеточными лимфомами составила 3 цикла (1-8), ЛХ – 4 цикла (1-8), НХЛ – 2 цикла (1-8). При проведении терапии рецидива и резистентных форм лимфом медиана циклов химиотерапии у больных В-клеточными лимфомами составила 3 цикла (1-30), ЛХ – 4 цикла (1-19), НХЛ – 2,5 цикла (1-30).

ПХТ с включением ГКС получала большая часть больных В-клеточными лимфомами – 84,6% (88/104), из них ЛХ – 78% (39/50), НХЛ – 90,7% (49/54). Общая продолжительность перорального или внутривенного введения ГКС у больных В-клеточными лимфомами составила от 3 до 90 дней, медиана 8 дней (5;14); в группе ЛХ – от 4 до 60 дней, медиана 14 дней (8;14); в группе НХЛ – от 3 до 90 дней, медиана 5 дней (4;8).

Колебания суточной дозы ГКС в пересчете на преднизолон составили:
0,4 – 6,8 мг/кг/сут (медиана – 1,5 мг/кг/сут) в группе В-клеточных лимфом;
0,8 – 6,6 мг/кг/сут (медиана – 1,2 мг/кг/сут) в группе ЛХ;
0,4 – 6,8 мг/кг/сут (медиана – 2,3 мг/кг/сут) в группе НХЛ.

Таргетную терапию совместно с цитостатической ПХТ получали 39,4% (39/99) больных В-клеточными лимфомами, из них 75,5% (37/49) – больные НХЛ, 4% (2/50) – больные ЛХ. В группе НХЛ все больные (100%) получали ритуксимаб. Из них 2 больных (5,4% (2/37)) участвовали в клиническом исследовании совместного применения схемы ПХТ «СНОР» с ритуксимабом и ибрутинибом (ингибитор тирозинкиназы Брутона) или плацебо. Среди больных ЛХ только 2 больных (4% (2/50)) получали таргетную анти-CD30 терапию брентуксимаб ведотином совместно с доксорубицином, винбластином и дакарбазином («А-AVD») в рамках клинического исследования.

Проведена ВДХТ с аутоТГСК 11,1% (14/126) больным В-клеточными лимфомами (ЛХ – 15,3% (9/59), НХЛ – 7,5% (5/67)), из них только 1 больному НХЛ – с целью консолидации ремиссии 1 линии терапии, остальным больным – для лечения рецидива лимфомы. АллоТГСК выполнена 7,1% (9/126) больным В-клеточными лимфомами (ЛХ – 8,5% (5/59), НХЛ – 5,9% (4/67)) для лечения рецидива и резистентных форм заболевания.

Под агранулоцитозом, развившимся в результате противоопухолевой терапии у больных В-клеточными лимфомами, понимали уровень нейтрофилов в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$. В объединенной группе В-клеточных лимфом агранулоцитоз был диагностирован у 69% больных, в группе ЛХ – 66%, в группе НХЛ – 71%. Уровень нейтрофилов у всех больных В-клеточными лимфомами находился в пределах от $0,0 \times 10^9/\text{л}$ до $0,5 \times 10^9/\text{л}$, длительность агранулоцитоза в объединенной группе составила от 1 до 31 дней (медиана 7 дней), у больных ЛХ от 3 до 22 дней (медиана 7 дней), у больных НХЛ – от 1 до 31 дней (медиана 7 дней).

С целью определения факторов риска развития ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии был выбран дизайн исследования – «случай-контроль». Исследование проведено в выборке 252 больных в соотношении «случай-контроль» – 1:1. Каждому из 126 больных с ИА была подобрана пара – больной с В-клеточной лимфомой без ИА, подобранный по возрасту, гистологическому типу лимфомы, стадии и методам лечения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

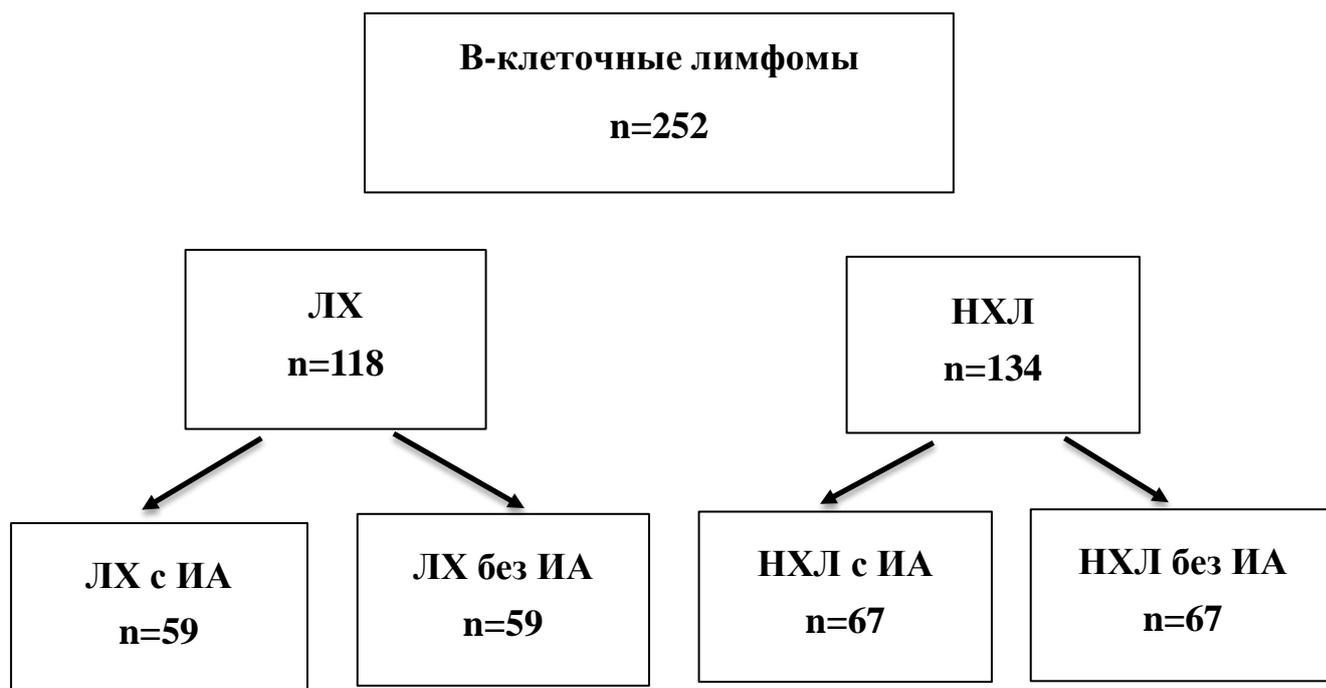


Рисунок 1 – Дизайн исследования «случай-контроль».

В группе ЛХ (n=118) были больные ЛХ, у которых на фоне противоопухолевой терапии развился ИА (n=59) и больные ЛХ без ИА (n=59). В группе НХЛ (n=134) также были больные НХЛ с ИА (n=67) и больные НХЛ без ИА (n=67). Основные характеристики больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами представлены в таблицах 3, 4.

Таблица 3 – Основные характеристики больных лимфомой Ходжкина

| Переменные | Лимфома Ходжкина с ИА (n=59) | Лимфома Ходжкина без ИА (n=59) |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Характеристики больных/лимфомы | | |
| Возраст, года (медиана) | 17-65 (31) | 17-58 (30) |
| Диагноз | | |
| ЛХ классическая | 100% (59) | 100% (59) |
| нодулярный склероз | 64,4% (38/59) | 74,6% (44/59) |
| смешанноклеточный вариант | 10,2% (6/59) | 13,5% (8/59) |
| тип преобладания лимфоидной ткани | 3,4% (2/59) | – |
| лимфоидное истощение | – | – |

| | | |
|---|---------------|---------------|
| не установлен морфологический подтип | 22% (13/59) | 11,9% (7/59) |
| Стадия | | |
| локализованная (I-II) | 42,4% (25/59) | 50,8% (30/59) |
| распространенная (III-IV) | 40,7% (24/59) | 47,5% (28/59) |
| не указана | 16,9% (10/59) | 1,7% (1/59) |
| Всего циклов ПХТ ^а | 380 | 395 |
| Медиана циклов ПХТ | 4 (1-19) | 3 (1-15) |
| ПХТ с ГКС ^б | 66,1% (39/59) | 55,9% (33/59) |
| ПХТ без ГКС ^в | 18,6% (11/59) | 44,1% (26/59) |
| не указано | 15,3% (9/59) | – |
| Таргетная терапия ^г | | |
| да | 3,4% (2/59) | 6,8% (4/59) |
| нет | 81,4% (48/59) | 93,2% (55/59) |
| не указано | 15,2% (9/59) | – |
| Примечание – ^а ПХТ – полихимиотерапия; ^б ПХТ с ГКС – полихимиотерапия с глюкокортикостероидами (применение ГКС в составе цикла ПХТ в период диагностики ИА или в предшествующие 60 дней до развития ИА); ^в ПХТ без ГКС – полихимиотерапия без глюкокортикостероидов (отсутствие ГКС в составе цикла ПХТ в период диагностики ИА или в предшествующие 60 дней до развития ИА); ^г Таргетная терапия – ритуксимаб в группе CD20+ ЛХ, брентуксимаб ведотин. | | |

Таблица 4 – Основные характеристики больных с неходжкинскими лимфомами

| Переменные | Неходжкинские лимфомы с ИА (n=67) | Неходжкинские лимфомы без ИА (n=67) |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Характеристики больных/лимфомы | | |
| Возраст, года (медиана) | 19-76 (54) | 19-77 (50) |
| Диагноз | | |
| ДБКЛ | 64,2% (43/67) | 64,2% (43/67) |
| первичная медиастинальная В-кл лимфома | 8,9% (6/67) | 16,4% (11/67) |
| лимфома зоны мантии | 8,9% (6/67) | 7,6% (5/67) |
| лимфома из малых лимфоцитов | 6% (4/67) | 1,5% (1/67) |
| лимфома маргинальной зоны | 4,5% (3/67) | 2,9% (2/67) |
| лимфома Беркитта | 3% (2/67) | – |
| фолликулярная лимфома | 3% (2/67) | 4,5% (3/67) |
| первичная лимфома ЦНС | 1,5% (1/67) | 2,9% (2/67) |

| | | |
|---|---------------|---------------|
| Стадия | | |
| локализованная (I-II) | 19,4% (13/67) | 32,8% (22/67) |
| распространенная (III-IV) | 43,3% (29/67) | 62,7% (42/67) |
| не указана | 37,3% (25/67) | 4,5% (3/67) |
| Всего циклов ПХТ ^а | 371 | 381 |
| Медиана циклов ПХТ | 2,5 (1-30) | 4 (1-10) |
| ПХТ с ГКС ^б | 73,1% (49/67) | 77,6% (52/67) |
| ПХТ без ГКС ^в | 7,5% (5/67) | 22,4% (15/67) |
| не указано | 19,4% (13/67) | – |
| Таргетная терапия ^г | | |
| да | 55,2% (37/67) | 98,5% (66/67) |
| нет | 17,9% (12/67) | 1,5% (1/67) |
| не указано | 26,9% (18/67) | – |
| Примечание – ^а ПХТ – полихимиотерапия; ^б ПХТ с ГКС – полихимиотерапия с глюкокортико-стероидами (применение ГКС в составе цикла ПХТ в период диагностики ИА или в предшествующие 60 дней до развития ИА); ^в ПХТ без ГКС – полихимиотерапия без глюкокортикостероидов (отсутствие ГКС в составе цикла ПХТ в период диагностики ИА или в предшествующие 60 дней до развития ИА); ^г Таргетная терапия – ритуксимаб в группе CD20+ НХЛ. | | |

Подробная характеристика больных В-клеточными лимфомами (ЛХ и НХЛ) и инвазивным аспергиллезом представлена выше.

В контрольной группе В-клеточных лимфом (ЛХ и НХЛ) без инвазивного аспергиллеза были следующие особенности. ПХТ с включением ГКС получала большая часть больных В-клеточными лимфомами – 67,4% (85/126), из них ЛХ – 55,9% (33/59), НХЛ – 77,6% (52/67). Общая продолжительность перорального или внутривенного введения ГКС у больных В-клеточными лимфомами составила от 0 до 14 дней, медиана 5 дней (4;5); в группе ЛХ – от 0 до 14 дней, медиана 14 дней (4;14); в группе НХЛ – от 2 до 8 дней, медиана 5 дней (4;5).

Колебания суточной дозы ГКС в пересчете на преднизолон составили:
0,0 – 6,0 мг/кг/сут (медиана – 1,5 мг/кг/сут) в группе В-клеточных лимфом;
0,0 – 6,0 мг/кг/сут (медиана – 1,3 мг/кг/сут) в группе ЛХ;
0,5 – 6,8 мг/кг/сут (медиана – 1,55 мг/кг/сут) в группе НХЛ.

В объединенной группе В-клеточных лимфом агранулоцитоз был диагностирован у 43,7% (55/126) больных, в группе ЛХ – 45,8% (27/59), в группе НХЛ – 41,8% (28/67). Длительность агранулоцитоза в объединенной группе В-клеточных лимфом составила от 0 до 15 дней (медиана 6 дней), у больных ЛХ от 0 до 8 дней (медиана 6 дней), у больных НХЛ – от 0 до 15 дней (медиана 6 дней).

2.2 Диагностика и лечение В-клеточных лимфом

Диагноз В-клеточной лимфомы устанавливали в соответствии с морфологической классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г., стадирование осуществляли на основании критериев классификации Ann Arbor и в модификации Cotswold. Для диагностики и стадирования В-клеточной лимфомы следовали протоколу, который применяется при лимфопролиферативных заболеваниях [21]:

1. Клинические методы обследования:

- сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни;
- физикальный осмотр;
- определение наличия или отсутствия В-симптомов;
- статус ECOG:

0 – больной полностью активен, способен выполнять любую работу;

1 – активность больного ограничена, не может выполнять интенсивные физические нагрузки, способен выполнять легкую или сидячую работу;

2 – больной способен к самообслуживанию, может выполнять любую работу, более половины светлого времени суток проводит активно, в вертикальном положении;

3 – способность к самообслуживанию ограничена, более половины светлого времени суток проводит в постели;

4 – отсутствие возможности себя обслуживать.

2. Лабораторные методы обследования:

- общий анализ крови с определением СОЭ и с подсчетом лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, лактатдегидрогеназа, мочевины, креатинин, электролиты);
- определение группы крови и резус фактора;
- анализ крови на вирусные гепатиты В, С, ВИЧ-инфекцию и сифилис;
- общий анализ мочи;
- коагулограмма.

3. Инструментальные методы диагностики:

- компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным фазным контрастированием;
- позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией с определением метаболической активности лимфомы по 5-балльной шкале Deauville, которая основана на сравнении интенсивности накопления препарата как в опухолевой ткани, так и в резидуальной массе с фоновым накоплением его в печени и пуле крови;
- электрокардиограмма (ЭКГ);
- эхокардиограмма (ЭхоКГ);
- фиброгастродуоденоскопия по показаниям;
- при необходимости выполнялись дополнительные методы обследования: магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) пораженной области.

4. Инвазивные методы диагностики:

- эксцизионная биопсия пораженного лимфатического узла с последующим морфологическим, иммуногистохимическим исследованием, при необходимости, цитогенетическим/FISH-исследованием;

- аспирационная биопсия костного мозга с морфологической оценкой клеток костного мозга и трепанобиопсия костного мозга с последующим гистологическим исследованием.

Компьютерную томографию больным выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе «Brilliance 64» фирмы Philips с использованием контрастного препарата «Йопамиро». Данный компьютерный томограф имеет режим спирального сканирования с генерацией 32 среза, толщиной до 2 мм, время оборота 0,5 с (рисунок 2).

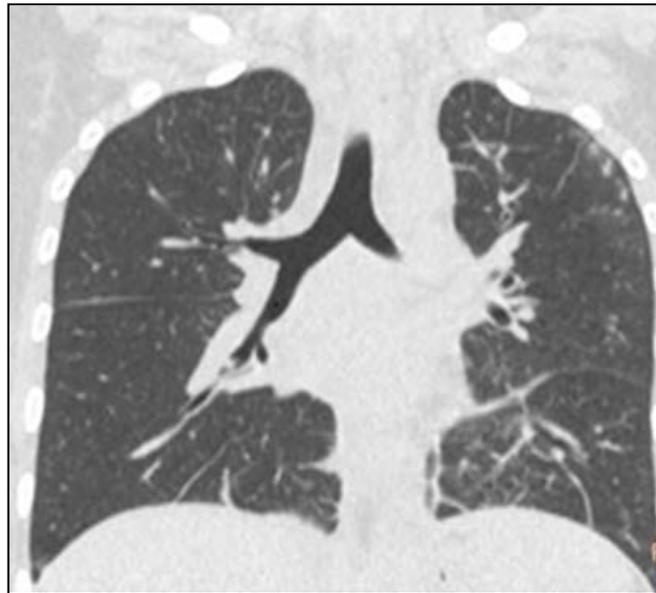


Рисунок 2 – Компьютерная томография у больного В-клеточной лимфомой.

Ультразвуковое исследование всех групп периферических лимфоузлов, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза выполняли на аппарате фирмы HITACHI «HI VISION 900» с использованием линейного датчика частотой 13 МГц.

Магнитно-резонансную томографию выполняли на аппарате «Siemens Magnetom Aera» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, с использованием контрастного препарата «Гадовист».

На основании клинического, лабораторного, инструментального методов обследования и биопсии костного мозга (КМ) определяли стадию заболевания в зависимости от поражения лимфатических зон (ЛЗ) в соответствии с

классификацией Ann Arbor, а также от наличия или отсутствия поражения экстралимфатического органа (ЭЛО) [21] (таблица 5).

Таблица 5 – Классификация Ann Arbor

| Стадия | Характеристика |
|--------|---|
| I | Поражение одной ЛЗ или локальное поражение одного ЭЛО |
| II | Поражение 2-х или более ЛЗ выше или ниже диафрагмы или поражение одного ЭЛО или ткани и его ЛЗ с или без поражения ЛЗ по ту же сторону диафрагмы |
| III | Поражение ЛЗ выше и ниже диафрагмы или отдельное поражение одного ЭЛО и его ЛЗ с поражением других ЛЗ по обе стороны диафрагмы |
| IV | Многофокусное поражение одного или нескольких ЭЛО, с или без поражения их ЛЗ или отдельное поражение ЭЛО с поражением отдаленных (не регионарных) ЛЗ. Поражение печени и/или КМ |

Дополнительно к стадии заболевания определяли наличие или отсутствие поражения экстралимфатического органа (ЭЛО), поражения селезенки и массивного (bulky) опухолевого поражения более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс более 1/3 (таблица 6).

Симптомы опухолевой интоксикации (В-симптомы) обозначаются следующим образом: А – отсутствие признаков опухолевой интоксикации, В – наличие хотя бы одного из трех признаков: повышение температуры тела выше 38° С в течение 3-х дней без признаков воспаления, ночные профузные поты, снижение массы тела на 10% за последние 6 мес.

Таблица 6 – Приставки, уточняющие характеристику стадии по Ann Arbor

| | |
|---|---|
| E | Поражение экстралимфатического органа (при I-III стадиях) |
| S | Поражение селезенки (при I-III стадиях) |
| X | Массивное опухолевое поражение средостения – очаг более 10 см или МТИ более 1/3 |

С целью определения прогностической группы у больных ЛХ определяли факторы риска (ФР) неблагоприятного прогноза в соответствии с системами клинических прогностических факторов EORTC/GELA (European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Groupe. d'Etude des Lymphomes de l'Adult) и GHSG (German Hodgkin Study Group) [21, 180]. Отнесение больного ЛХ к определенной прогностической группе позволяло определить тактику лечения (таблица 7).

Для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования лимфомы у больных НХЛ использовали международный прогностический индекс МПИ (IPI – International Prognostic Index) и скорректированный по возрасту МПИ (aaIPI – для больных 60 лет и моложе).

Морфологический метод заключался в гистологическом и последующем иммуногистохимическом исследованиях парафиновых блоков. При классической ЛХ на клетках Ходжкина и Рид-Штернберга выявляли экспрессию CD30 и CD15, среди лимфоидных клеток неопухолевого окружения преобладали CD4-позитивные Т-клетки.

В неходжкинских лимфомах имело место сохранение В-клеточной программы, для подтверждения наличия которой в подавляющем большинстве случаев использовали окрашивание к CD20. В части случаев для подтверждения В-клеточной природы, при потере CD20 (например, при рецидиве, после терапии ритуксимабом), использовали другие В-клеточные линейные маркёры (CD19, CD22, CD79а, PAX5).

Таблица 7 – Определение прогностической группы для выбора дальнейшей тактики лечения в соответствии с системами клинических прогностических факторов

| Прогностические группы | GHSG | EORTC/GELA |
|--------------------------------------|---|--|
| Ранние стадии, благоприятный прогноз | Стадии I-II, без ФР | Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, без ФР |
| Ранние стадии, неблагоприятный | Стадии I-II, с факторами риска С или D, но без А и В ФР | Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, с одним или более |

| | | |
|---|--|---|
| прогноз | | ФР |
| Распространенные стадии | Стадии I-II, с А и В ФР Стадии III-IV | Стадии III-IV |
| Факторы риска | А – массивное средостение* В – стадия E С – ускорение СОЭ** D – ≥ 3 областей лимфатических коллекторов | А – массивное средостение* В – возраст ≥ 50 лет С – ускорение СОЭ** D – ≥ 4 областей лимфатических коллекторов |
| Примечание – * – массивное средостение – максимальный диаметр опухоли более 1/3 диаметра максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки; ** – СОЭ > 30 мм/ч при стадии В и СОЭ > 50 мм/ч при стадии А; ФР – факторы риска. | | |

При иммуногистохимическом исследовании также определялась экспрессия нелинейных маркёров: часть из них позволяла выявить определённое направление дифференцировки опухолевых клеток либо их гистогенез (CD10, BCL-6, MUM1, CD138, CD38), часть – специфичные поломки, определяющие патогенез и принадлежность к определённому нозологическому варианту (C-MYC, Cyclin D1, BCL2, p53). В некоторых случаях иммуногистохимическое исследование позволяло дифференцировать реактивный лимфоидный инфильтрат от лимфомы путём доказательства моноклональной экспрессии одной из лёгких цепей иммуноглобулинов (окрашивание к kappa- и lambda-цепям).

Выбор режима системной терапии лимфом осуществляли в соответствии с рекомендациями Национального гематологического общества (НГО), Американского сообщества онкологов (NCCN – National Comprehensive Cancer Network) и Немецкого общества гематологии и онкологии (DGHO – Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie).

Для больных ЛХ в первой линии терапии использовали схему «ABVD», «BEACOPP», в группе больных с неблагоприятным прогнозом – схему «BEACOPPesc», у двоих больных в первой линии терапии применяли схему «A-AVD» в рамках клинического исследования (таблица 8).

Таблица 8 – Схемы химиотерапии в первой линии терапии ЛХ

| Схема | Интервал между циклами | Препараты | Дозы, способ и режим введения цитостатиков |
|------------|------------------------|--|---|
| ABVD | 28 дней | Доксорубицин Блеомицин Винбластин Дакарбазин | 25 мг/м ² , в/в, 1 и 15 дни 10 мг/м ² , в/в, 1 и 15 дни 6 мг/м ² , в/в, 1 и 15 дни 375 мг/м ² , в/в, 1 и 15 дни |
| BEACOPP | 21 день | Блеомицин Этопозид Доксорубицин Циклофосфамид Винкристин Натулан Преднизолон | 10 мг/м ² , в/в, 8 день 100 мг/м ² , в/в, 1-3 дни 25 мг/м ² , в/в, 1 день 650 мг/м ² , в/в, 1 день 1,4 мг/м ² , в/в, 8 день 100 мг/м ² , внутрь, 1-7 дни 40 мг/м ² , внутрь, 1-14 дни |
| BEACOPPesc | 21 день | Блеомицин Этопозид Доксорубицин Циклофосфамид Винкристин Натулан Преднизолон | 10 мг/м ² , в/в, 8 день 200 мг/м ² , в/в, 1-3 дни 35 мг/м ² , в/в, 1 день 1250 мг/м ² , в/в, 1 день 1,4 мг/м ² , в/в, 8 день 100 мг/м ² , внутрь, 1-7 дни 40 мг/м ² , внутрь, 1-14 дни |
| A-AVD | 28 дней | Доксорубицин Винбластин Дакарбазин Брентуксимаб ведотин | 25 мг/м ² , 1 и 15 дни 10 мг/м ² , 1 и 15 дни 375 мг/м ² , 1 и 15 дни 1,2 мг/кг, 1 и 15 дни |

В первой линии для больных НХЛ применяли схему «CHOP-R», для лечения высокоагрессивных форм НХЛ использовали более интенсивные схемы полихимиотерапии: «EPOCH-R», «Hyper-CVAD-R/MxA-R» (таблица 9).

Таблица 9 – Схемы химиотерапии в первой линии терапии НХЛ

| Схема | Интервал между циклами | Препараты | Дозы, способ и режим введения цитостатиков |
|--------|------------------------|---|---|
| CHOP-R | 21 день | Ритуксимаб Циклофосфамид Доксорубицин Винкристин | 375 мг/м ² , в/в, 1 день 750 мг/м ² , в/в, 1 день 50 мг/м ² , в/в, 1 день 1,4 мг/м ² , в/в, 1 день |

| | | | |
|---|---------|--|---|
| | | Преднизолон | 100 мг в сутки, внутрь, 1-5 дни |
| ЕРОСН-R | 21 день | Ритуксимаб Этопозид Доксорубицин Винкрестин Циклофосфамид Преднизолон | 375 мг/м ² , в/в, 1 день 50 мг/м ² , в/в, 1-4 дни 10 мг/м ² , в/в, 1 день 0,4 мг/м ² , в/в, 1 день 750 мг/м ² , в/в, 1 день 100 мг в сутки, внутрь, 1-5 дни |
| Hyper-CVAD-R/ Mx Ara-R Блок Hyper-CVAD-R (1,3,5 циклы) | 21 день | Ритуксимаб Циклофосфамид Дексаметазон Доксорубицин Винкрестин | 375 мг/м ² , в/в, 1 день 750 мг/м ² × 2/день, в/в, 1-3 дни 40 мг, в/в, 1-4 дни и 11-14 дни 50 мг/м ² , в/в, 4 день 1,4 мг/м ² , в/в, 4 и 11 дни |
| Блок MxA-R (2,4,6 циклы) | | Ритуксимаб Метотрексат Метилпреднизолон Цитарабин | 375 мг/м ² , в/в, 1 день 1000 мг/м ² , в/в, 1 день 50 мг, × 2/день, в/в, 1-3 дни 3 г/м ² , × 2/день, в/в, 2-3 дни |

Больным с ЛХ и первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, достигшим частичной или полной ремиссии в первой линии терапии, с целью консолидации проводили лучевую терапию на зоны исходного поражения в дозе от 20 до 36 Гр. Доза облучения зависела от стадии заболевания, наличия или отсутствия массивной опухоли, а также других факторов риска и прогноза.

В случае рецидива и резистентном течении В-клеточных лимфом проводили различные курсы ПХТ «спасения» во второй и последующих линиях, таких как «DHAP», «IGEV», «GDP» (таблица 10).

Таблица 10 – Схемы химиотерапии во второй и последующих линиях терапии рецидива и резистентных форм В-клеточных лимфом

| Схема | Интервал между циклами | Препараты | Дозы, способ и режим введения цитостатиков |
|-------|------------------------|------------------------|---|
| DHAP | 15-21 дни | Цисплатин Цитарабин | 100 мг/м ² , в/в, 1 день 2 г/м ² × 2/день, в/в, 2 день |

| | | | |
|------|---------|---|---|
| | | Дексаметазон | 40 мг, в/в, 1-4 дни |
| GDP | 21 день | Гемцитабин Цисплатин Дексаметазон | 1000 мг/м ² , в/в, 1 и 8 дни 75 мг/м ² , в/в, 1 день 40 мг, в/в, 1-4 дни |
| IGEV | 21 день | Ифосфамид Гемцитабин Винорельбин | 2000 мг/м ² , в/в, 1-4 дни 800 мг/м ² , в/в, 1 и 4 дни 20 мг/м ² , в/в, 1 день |

Больным с высокоагрессивными типами НХЛ в первой линии, а также больным В-клеточными лимфомами с рецидивом заболевания, достигшим частичной и полной ремиссии в результате противорецидивной терапии, проводили высокодозную полихимиотерапию по схеме «BEAM» (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (таблица 11).

Таблица 11 – Режим полихиотерапии по схеме «BEAM»

| Препараты | Доза препаратов и способ введения (мг/м ²) | Дни введения |
|-----------|---|-------------------|
| Ломустин | 200, внутрь | 1 день |
| Цитарабин | 200, в/в | × 2/день, 2-5 дни |
| Этопозид | 200, в/в | 2-5 дни |
| Мелфалан | 140, в/в | 6 день |

С целью мобилизации и сбора стволовых кроветворных клеток из периферической крови проводили мобилизационные курсы ПХТ: ДНАР или циклофосфамид в высокой дозе (CphHD) от 2 до 4 г/м². Также мобилизацию и сбор стволовых кроветворных клеток из периферической крови проводили на стабильном кроветворении с использованием подкожного (п/к) введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), филграстим, в дозе 10 мкг/кг (таблица 12).

Таблица 12 – Схемы, применяющиеся для мобилизации и сбора стволовых кроветворных клеток из периферической крови

| Схема | Препараты | Дозы, способ и режим введения цитостатиков |
|-------|--|--|
| ДНАР | Цисплатин Цитарабин Дексаметазон | 100 мг/м ² , в/в, 1 день 2 г/м ² × 2/день, в/в, 2 день 40 мг, в/в, 1–4 дни |
| СрhHD | Циклофосфамид в высокой дозе | 2-4 г/м ² , в/в, 1 день |
| Г-КСФ | Филграстим | 10 мкг/кг, п/к, с 1 дня до дня проведения афереза |

2.3 Диагностика и профилактика бактериальных и вирусных инфекционных осложнений у больных В-клеточными лимфомами

Диагностику бактериальных и вирусных инфекционных осложнений проводили на основании стандартных методов обследования: сбора жалоб, физикального осмотра, лабораторных и инструментальных методов. При подозрении на бактериальную или вирусную инфекцию проводили забор биологического материала для микробиологического исследования. Для идентификации вида бактериальной инфекции выполняли посев биологического материала на питательную среду. Для диагностики вирусной инфекции (определение вида вируса из семейства *Herpesviridae*, вирусов гриппа, гепатита, ВИЧ) использовали методы ПЦР и иммуноферментного анализа. Из инструментальной диагностики применяли рентгенологические (рентгенография, спиральная компьютерная томография), ультразвуковые, магнитно-резонансные, эндоскопические методы исследования областей предполагаемого инфекционного поражения.

Профилактику и лечение бактериальных, вирусных и грибковых инфекций проводили в соответствии с рекомендациями Национального гематологического общества (НГО), Немецкого общества гематологии и онкологии (DGHO) и Американского сообщества онкологов (NCCN) и инфекционистов (IDSA – Infectious Diseases Society of America), Европейского сообщества инфекционистов и клинических микробиологов (ESCMID – The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). Для профилактики бактериальной инфекции использовали препарат ципрофлоксацин в дозе 750 мг 2 раза в сутки с первого дня агранулоцитоза после проведенного цикла химиотерапии до восстановления клеточного состава крови. Для профилактики герпесвирусной инфекции ежедневно применяли ацикловир по 200 мг 3 раза в сутки, а с целью предупреждения развития пневмоцистной пневмонии – триметоприм-сульфаметоксазол в дозе 480 мг утром и вечером, еженедельно, в понедельник, среду и пятницу.

Препараты для первичной профилактики микотической инфекции выбирали в зависимости от предполагаемой длительности периода нейтропении и наличия или отсутствия инвазивного микоза в анамнезе. Использовали препараты из группы азолов: флуконазол или вориконазол.

2.4 Диагностика инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами

Диагностику инвазивного аспергиллеза проводили на основании критериев EORTC/MSG 2008 г. (Европейская организация по изучению и лечению рака и Национальный институт здоровья США (NCRI) / группа исследования микозов) [178]. В исследование были включены только случаи «вероятного» и

«доказанного» ИА согласно критериям EORTC/MSG 2008 г. Клиническое обследование больных включало: сбор жалоб, анамнеза заболевания и объективный осмотр больного. Лабораторные методы диагностики включали серологический и микологический методы исследования биосубстратов. Инструментальные методы диагностики зависели от подозреваемой локализации поражения инвазивным аспергиллезом. В связи с наиболее частым поражением легких всем больным выполняли мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки в режиме высокого разрешения, при поражении придаточных пазух носа – компьютерную томографию придаточных пазух носа, при подозрении на поражение головного мозга – магнитно-резонансную томографию головного мозга, других локализациях – ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Инструментальные методы диагностики включали: фибробронхоскопию с забором БАЛ, спинномозговую пункцию, плевральную пункцию, пункцию придаточных пазух носа и биопсию пораженных тканей.

Для постановки диагноза ИА легких использовался алгоритм, разработанный Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID). Согласно этому алгоритму больным, у которых наблюдалось повышение температуры тела выше 38°С на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия, в течение 24 часов выполняли КТ органов грудной клетки в режиме высокого разрешения. При обнаружении любых изменений легких воспалительного характера в ближайшие 24 часа выполняли фибробронхоскопию с забором БАЛ. В дальнейшем выполняли микроскопию, посев БАЛ. Серологическое исследование, тест на галактоманнан, выполняли в БАЛ и сыворотке крови. Для микроскопии биосубстратов изготавливали препараты с добавлением флюоресцирующего маркера – калькофлуора белого. Окрашенные препараты анализировали в люминесцентном микроскопе при увеличении $\times 100$ и $\times 400$. Посев БАЛ проводили как на питательной среде для выделения бактериальных агентов, так и на специализированной среде для выделения грибов – агаре Сабуро, содержащем левомецетин для подавления роста бактерий. Продолжительность инкубации составляла не менее 5 суток при температуре 30°С

и 37° С. Вид возбудителя определяли с учетом особенностей культуры, а также морфологических и физиологических свойств возбудителя. Чувствительность культур *Aspergillus* spp. к азоловым антимикотикам не определялась.

Серологический метод диагностики проводили как в БАЛ, так и в сыворотке крови, спинномозговой жидкости (СМЖ) и жидкости из плевральной полости. Галактоманнан в биосубстратах выявляли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO-RAD Laboratories, США). В сыворотке крови, СМЖ и жидкости из плевральной полости тест считали положительным при индексе оптической плотности выше 0,5, а в БАЛ – выше 1,0.

При приготовлении биопсийного или аутопсийного материала использовали 10% раствор формалина для фиксации, далее выполняли обезвоживание и заливали препараты в уплотняющую среду (парафин). Готовые парафиновые блоки нарезали с помощью микротомы на тонкие срезы толщиной 4 мкм. Материал окрашивали гематоксилин-эозином, азур-эозином и по Гомори-Грокотту. В результате микроскопии пораженных тканей определяли септированный мицелий, ветвящийся под углом 45°. Алгоритм диагностики ИА легких у больных В-клеточными лимфомами представлен на рисунке 3.

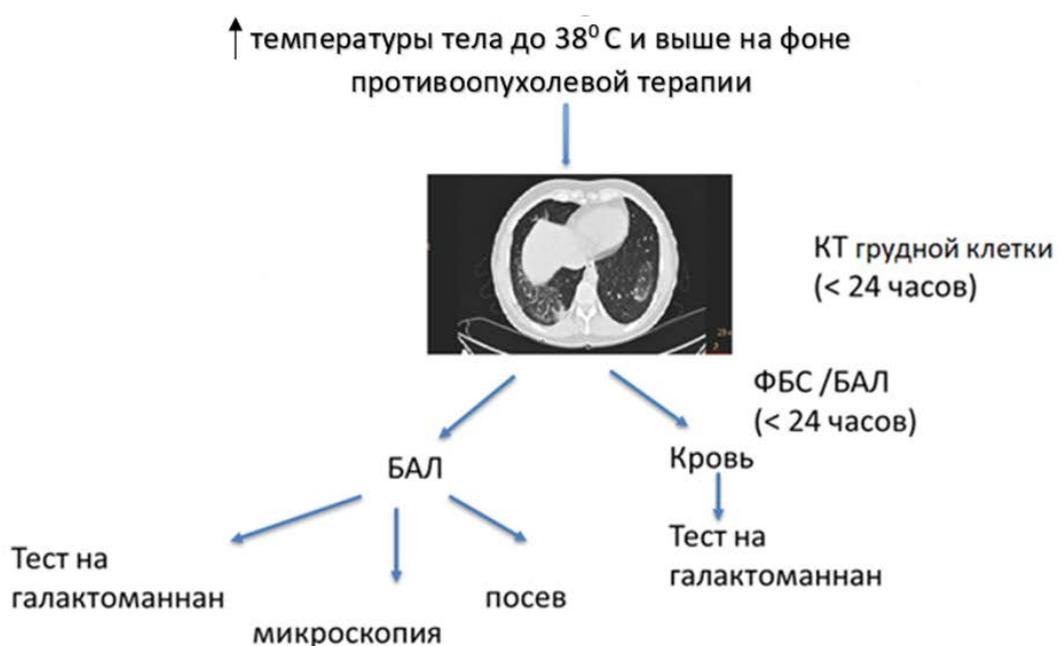


Рисунок 3 – Алгоритм диагностики ИА легких
у больных В-клеточными лимфомами.

2.5 Критерии эффективности лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами

Для оценки эффективности лечения ИА у больных В-клеточными лимфомами, получающих противоопухолевую терапию, использовали критерии EORTC/MSG 2008 года [178]:

- 12-недельная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с момента установления диагноза ИА;
- 24-недельная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с момента установления диагноза ИА;
- 1-годичная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с момента установления диагноза ИА.

12-недельная выживаемость – количество (процент) больных В-клеточными лимфомами с ИА, выживших в течение 12 недель от момента установления диагноза ИА на фоне противоопухолевой терапии.

24-недельная выживаемость – количество (процент) больных В-клеточными лимфомами с ИА, выживших в течение 24 недель от момента установления диагноза ИА на фоне противоопухолевой терапии.

Годичная выживаемость – количество (процент) больных В-клеточными лимфомами с ИА, выживших в течение одного года от момента установления диагноза ИА на фоне противоопухолевой терапии.

Для оценки влияния ИА на результаты лечения и долгосрочную выживаемость больных В-клеточными лимфомами, которые получали первичную противоопухолевую терапию, оценивались:

- общая выживаемость в течение 2 лет;

- показатели выживаемости без прогрессирования в течение 2 лет;
- показатели безрецидивной выживаемости в течение 2 лет.

Данные показатели были оценены в группах больных В-клеточными лимфомами с ИА и без ИА.

Общая выживаемость – время от начала первичной противоопухолевой терапии у больных В-клеточными лимфомами с/без ИА до смерти больного по любой причине.

Выживаемость без прогрессирования – время от начала первичной противоопухолевой терапии у больных В-клеточными лимфомами с/без ИА до развития прогрессирования лимфомы.

Безрецидивная выживаемость – время от даты констатации объективного ответа (полный и частичный ответ) до даты рецидива или даты последней явки больного, если рецидив не выявляется.

Для оценки влияния инвазивного аспергиллеза на результаты лечения и долгосрочную выживаемость больных В-клеточными лимфомами, которые получали противоопухолевую терапию по поводу рецидива лимфомы, были проанализированы:

- двухлетняя общая выживаемость;
- двухлетняя выживаемость без прогрессирования;
- двухлетняя безрецидивная выживаемость.

Данные показатели были оценены в группах больных В-клеточными лимфомами с ИА и без ИА.

2.6 Статистические методы анализа результатов исследования

Для описания категориальных данных рассчитывали абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений с ошибкой среднего.

Для количественных данных выполняли проверку нормальности данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описывали через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описывали при помощи медианы, 25 и 75% квартилей. Для анализа качественных данных мы использовали критерий Фишера, Хи-квадрат и рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Для сравнения групп по нормально распределенным данным использовали критерий ANOVA (ANalysis Of VAriance – однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличается от нормального, использовали критерий Манна-Уитни (в случае сравнения 2 групп) и критерий Краскела-Уоллиса (в случае 3 и более групп).

Выживаемость больных исследовали при помощи кривых дожития методом Каплана-Мейера, сравнение времени выживаемости в двух группах проводили с помощью логрангового критерия.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Диагностика и факторы риска инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами

3.1.1 Частота инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии

Для определения частоты ИА у больных В-клеточными лимфомами изучены сведения о 723 больных В-клеточными лимфомами, которым проводили первичную терапию (n=513), терапию рецидива и резистентных форм основного заболевания (n=210) с 2014 по 2017 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Всего было проведено 2 031 циклов ПХТ. Характеристика больных в зависимости от наличия ИА представлена в таблицах 13, 14.

Таблица 13 – Характеристика больных В-клеточными лимфомами, получавших лечение с 2014 по 2017 гг.

| Показатели | Первичная терапия (n больных) | Терапия рецидива (n больных) | Всего (n больных) |
|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| В-клеточные лимфомы | 513 | 210 | 723 |
| – случаи с ИА | 21 (4,09%) | 15 (7,14%) | 36 (4,98%) |
| ЛХ | 200 | 122 | 322 |
| – случаи с ИА | 12 (6%) | 6 (4,92%) | 18 (5,59%) |
| НХЛ | 313 | 88 | 401 |
| – случаи с ИА | 9 (2,88%) | 9 (10,23%) | 18 (4,49%) |

Таблица 14 – Характеристика больных В-клеточными лимфомами, которым проведена ВДХТ с аутоТГСК с 2014 по 2017 гг.

| Показатели | ауто-ТГСК (n) |
|---------------------|---------------|
| В-клеточные лимфомы | 175 |
| – случаи с ИА | 5 (2,86%) |
| ЛХ | 85 |
| – случаи с ИА | 2 (2,35%) |
| НХЛ | 90 |
| – случаи с ИА | 3 (3,33%) |

В результате проведенного исследования выявлено, что частота ИА («вероятного» и «доказанного») у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии составила 4,98%, в группах ЛХ и НХЛ значимых различий не обнаружено (ЛХ – 5,59% против НХЛ – 4,49%, $p=0,49$). Частота ИА при проведении первичной и противорецидивной терапии В-клеточных лимфом значимо не различалась: 4,09% против 7,14% ($p=0,08$) (рисунок 4).

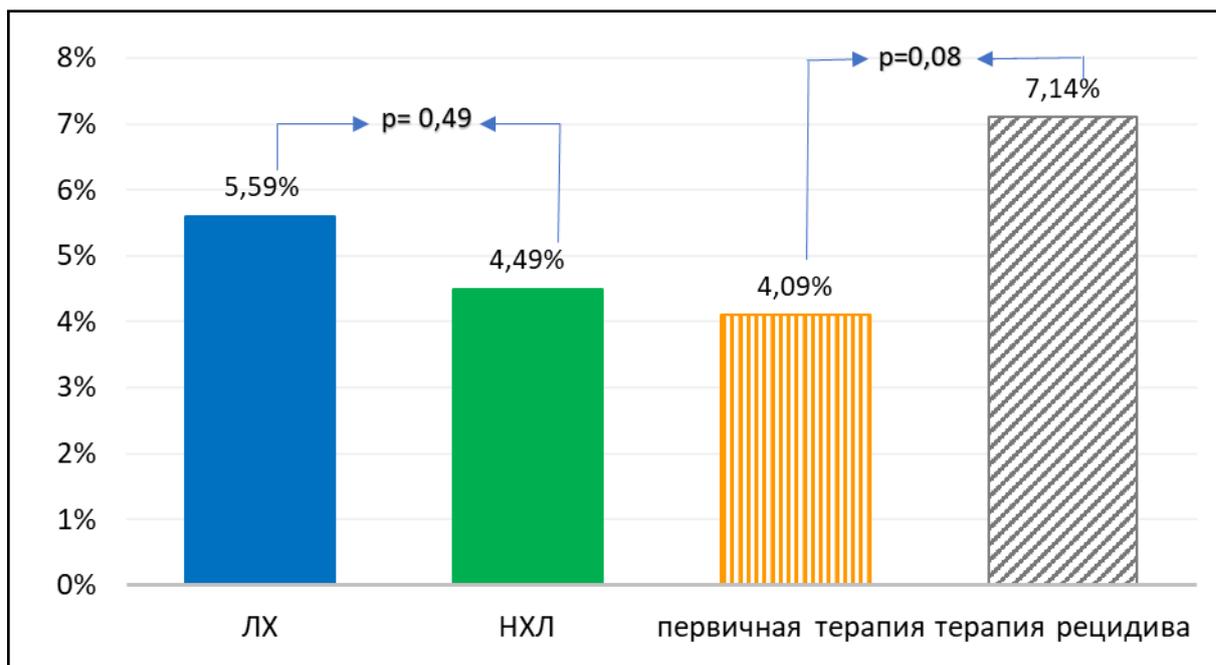


Рисунок 4 – Частота ИА у больных ЛХ и НХЛ. Частота ИА в группах первичной терапии и терапии рецидива В-клеточных лимфом.

Анализ группы НХЛ показал, что при лечении рецидива и резистентных форм лимфомы, частота ИА составила 10,23%, что значимо выше, чем при проведении первичной ПХТ – 2,88% ($p=0,004$, ОШ=0,26; 95% ДИ 0,1-0,68). В общей группе больных В-клеточными лимфомами и в группе ЛХ значимых различий при проведении первичной ХТ, терапии рецидива и резистентных форм не выявлено: 4,09% против 7,14% ($p=0,08$) в группе В-клеточных лимфом, 6% против 4,92% ($p=0,68$) в группе ЛХ соответственно (рисунок 5).

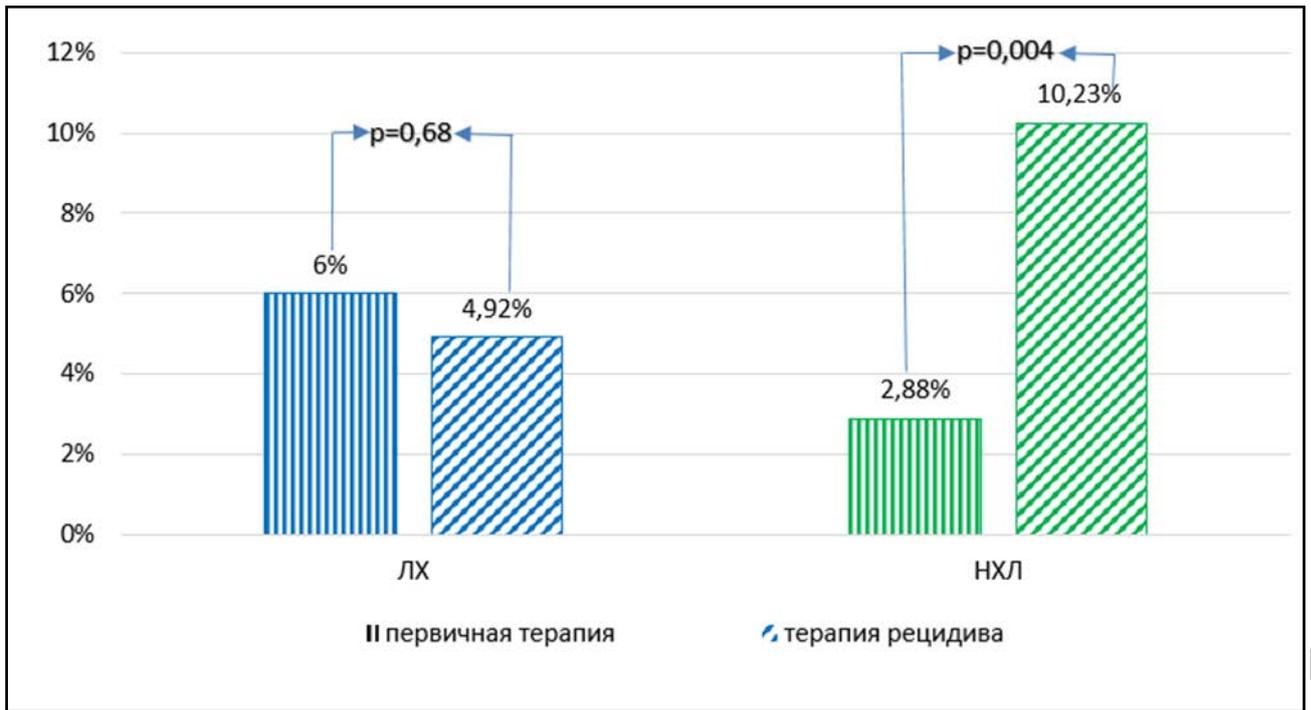


Рисунок 5 – Частота ИА у больных ЛХ и больных НХЛ при проведении первичной терапии и терапии рецидива.

За 4-летний период с 2014 по 2017 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России пик заболеваемости ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии пришелся на 2015 год – 9,52%. Различия заболеваемости ИА по годам были статистически достоверны ($p=0,004$): частота ИА в 2015 г. (9,52%) достоверно выше, чем в 2016 г. (3,72%, $p=0,024$) и 2017 гг. (1,6%, $p<0,001$). При сравнении частоты ИА в 2015 и 2014 гг. статистически значимых различий не выявлено (рисунок 6).

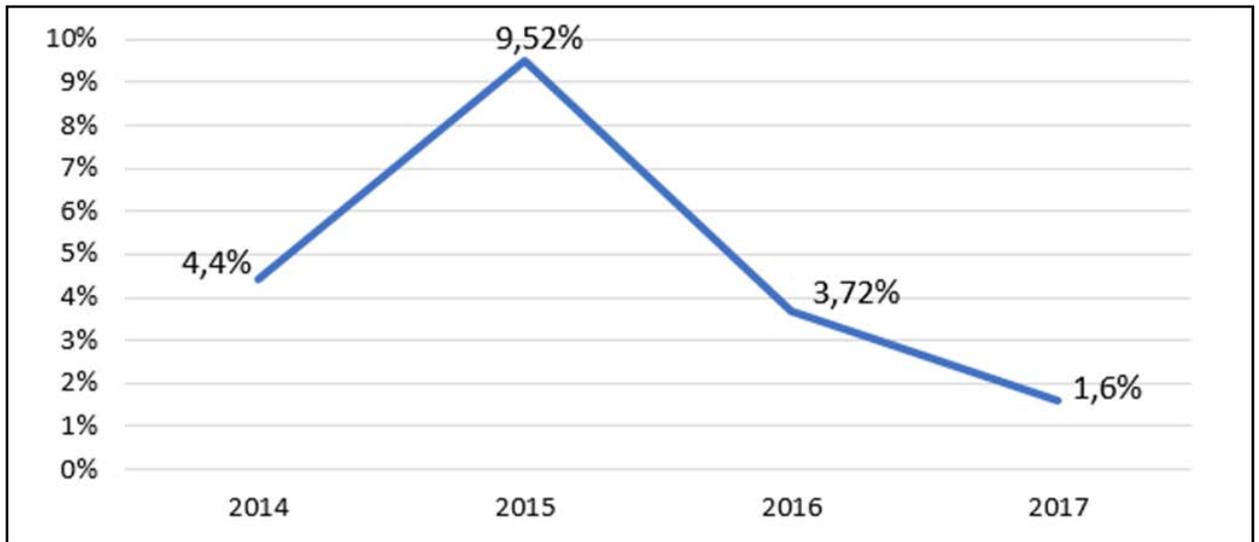


Рисунок 6 – Частота ИА у больных В-клеточными лимфомами в период с 2014 по 2017 гг.

Достоверные различия в данный период наблюдения выявлены у больных В-клеточными лимфомами, которые получали первичную противоопухолевую терапию. В 2015 году на фоне первичной терапии ИА развивался достоверно чаще, чем в 2017 году (7,91% против 0%, $p=0,013$). Значимых различий в сравнении с 2014 и с 2016 гг. получено не было. В группе терапии рецидива и резистентных форм В-клеточных лимфом значимых различий по годам также не выявлено (рисунок 7).

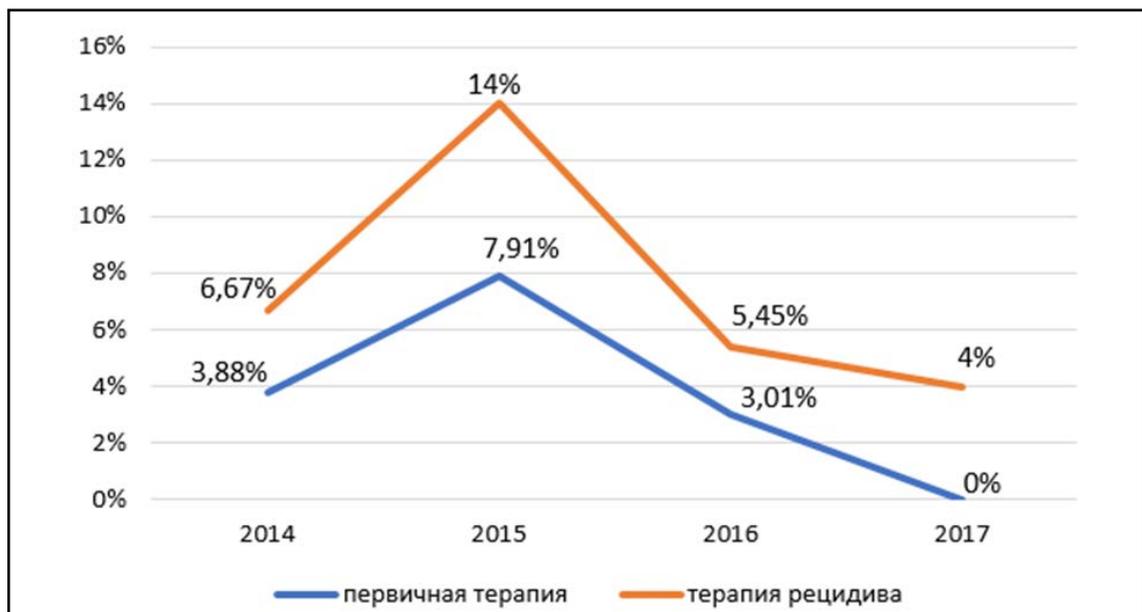


Рисунок 7 – Сравнение частоты ИА у больных В-клеточными лимфомами, получивших первичную и противорецидивную терапию с 2014 по 2017 гг.

В 2014 году установлено, что у больных ЛХ, получающих первичную ПХТ, ИА развился у 9,09% больных, среди больных НХЛ – у 1,18% ($p=0,02$, $ОШ=8,4$; 95% ДИ 0,91-77,61).

При анализе групп ЛХ и НХЛ в данный период наблюдения выявлено, что частота ИА значительно различалась по годам только в группе НХЛ ($p=0,006$), пик развития ИА также пришелся на 2015 год (9,62%). В группе ЛХ значимых различий в частоте ИА по годам не выявлено, однако пик развития ИА, как и в группе НХЛ, зафиксирован в 2015 году (9,41%) (рисунок 8).

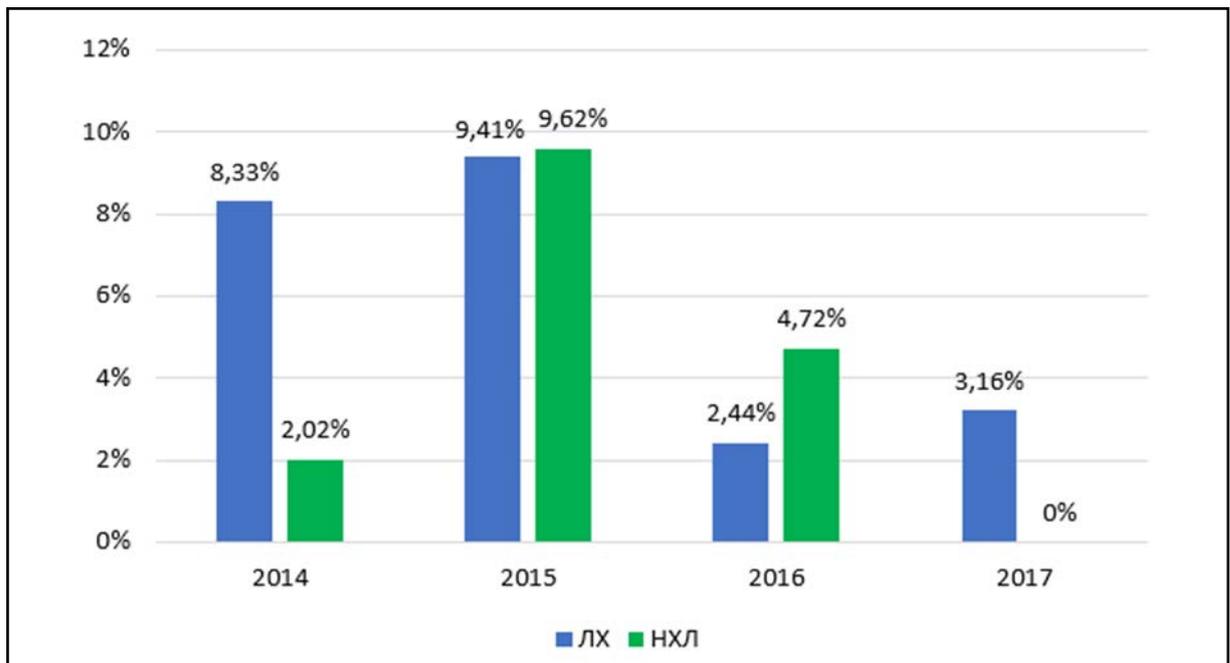


Рисунок 8 – Частота ИА у больных ЛХ и НХЛ с 2014 по 2017 гг.

Статистически значимые различия с 2014 по 2017 гг. получены в группе больных НХЛ, получавших терапию по поводу рецидива и резистентных форм лимфом ($p=0,047$). В 2015 году ИА заболел каждый 4-ый больной с рецидивом или резистентной формой НХЛ (25%), в группе первичной терапии частота ИА составила 5,95% ($p=0,01$, $ОШ=0,15$; 95%ДИ 0,04-0,6). В отличие от больных НХЛ и объединенной группы В-клеточных лимфом частота развития ИА в группе ЛХ в период с 2014 по 2017 гг. значительно не различалась ($p>0,05$). Однако пик развития ИА зарегистрирован в 2015 году в группе больных, получавших первичную химиотерапию, и составил 10,91% (рисунок 9).

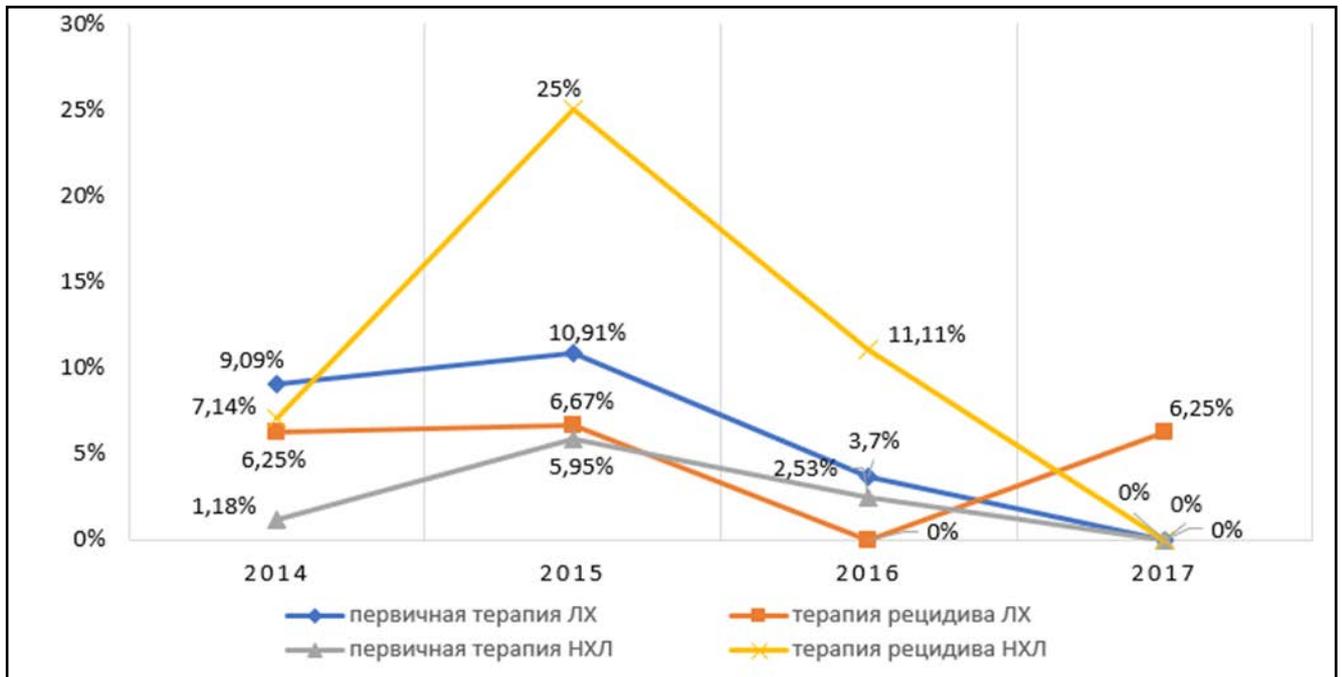


Рисунок 9 – Частота инвазивного аспергиллеза в группах больных ЛХ и НХЛ при первичной терапии и терапии рецидива 2014-2017 гг.

Встречаемость ИА после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных В-клеточными лимфомами составила 2,86%, в группах ЛХ и НХЛ значимо не различалась: 2,35% против 3,33% соответственно ($p > 0,05$).

На основании полученных данных определена частота ИА у больных В-клеточными лимфомами, выявлена высокая частота встречаемости ИА в группе больных НХЛ, получающих терапию по поводу рецидива заболевания. Пик заболеваемости ИА в группах ЛХ и НХЛ в 2015 году, наиболее вероятно, обусловлен проведением реконструкции отделения в этот период времени.

3.1.2 Этиология инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии

При развитии ИА высеv грибов рода *Aspergillus* spp. был получен у 42 (33,3%) больных В-клеточными лимфомами, получающих противоопухолевую

терапию. Возбудителями ИА у больных В-клеточными лимфомами были: *Aspergillus fumigatus* (40,8%), *Aspergillus niger* (38,8%), *Aspergillus flavus* (14,3%), *Aspergillus ustus* (4,1%), *Aspergillus nidulans* (2%) (рисунок 10).

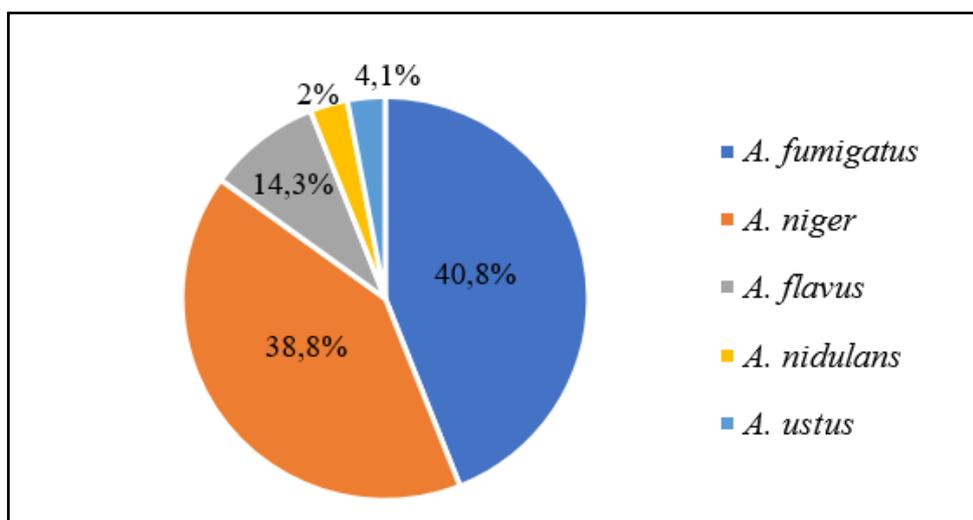


Рисунок 10 – Возбудители ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии.

Доля грибов *Aspergillus non-fumigatus* составила 69% (29/42). Наиболее часто среди возбудителей *Aspergillus non-fumigatus* встречался *Aspergillus niger* – 65,5% (19/29), остальные (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus ustus*) – 24,1%, 3,5%, 6,9% соответственно. Общие данные по этиологии верифицированного ИА у больных В-клеточными лимфомами представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Этиология ИА у больных В-клеточными лимфомами

| Показатели | ЛХ | НХЛ | Всего |
|---|--------------|---------------|---------------|
| Идентифицирована культура, больных | n=11 | n=31 | n=42 |
| выделено культур <i>Aspergillus spp</i> | n=12 | n=37 | n=49 |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 50% (6/12) | 37,8% (14/37) | 40,8% (20/49) |
| <i>Aspergillus niger</i> | 41,7% (5/12) | 37,8% (14/37) | 38,8% (19/49) |

Продолжение таблицы 15

| Показатели | ЛХ | НХЛ | Всего |
|----------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| <i>Aspergillus flavus</i> | 8,3% (1/12) | 16,2% (6/37) | 14,3% (7/49) |
| <i>Aspergillus nidulans</i> | – | 2,7% (1/37) | 2% (1/49) |
| <i>Aspergillus ustus</i> | – | 5,4% (2/37) | 4,1% (2/49) |
| ≥ 2 <i>Aspergillus</i> spp. | 9,1% (1/11) | 19,4% (6/31) | 16,7% (7/42) |

У 16,7% (7/42) больных ИА выявили два *Aspergillus* spp., среди которых чаще всего встречался *A.fumigatus* – 57,1% (4/7): *A.fumigatus* + *A.niger* – 28,6% (2/7), *A.fumigatus* + *A. flavus* – 14,3% (1/7), *A. fumigatus* + *A. ustus* – 14,3% (1/7). У 42,9% (3/7) больных ИА вызван двумя возбудителями *A. non-fumigatus*: *A.niger* + *A.flavus* (рисунок 11).

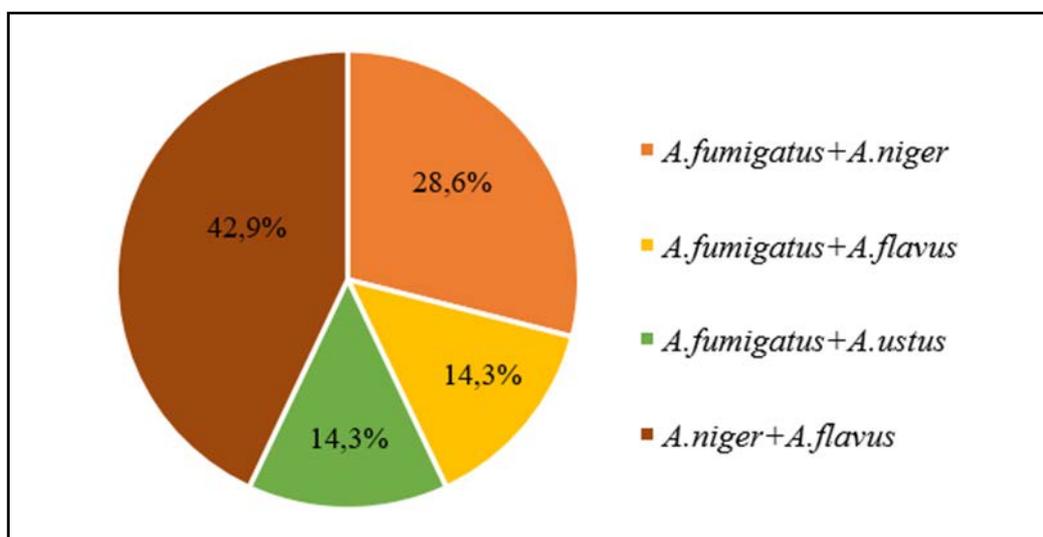


Рисунок 11 – Сочетание возбудителей ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии.

У 11,9% (15/126) больных одновременно и/или последовательно диагностировали сочетание инвазивных микозов: ИА с мукормикозом – 7 (5,6%,

7/126), инвазивным кандидозом – 5 (3,9%, 5/126), пневмоцистной пневмонией – 3 (2,4%, 3/126). Структура и частота сочетанных ИМ представлена на рисунке 12.



Рисунок 12 – Структура и частота сочетанных ИМ у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии.

У больных НХЛ структура возбудителей ИА шире за счет редких грибов *Aspergillus non-fumigatus*, сочетания двух возбудителей ИА и комбинированного инвазивного микоза. Суммарные данные по этиологии ИА у больных В-клеточными лимфомами представлены в таблице 15.

Согласно критериям EORTC/MSG 2008, у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии ИА «вероятный» диагностирован у 93,7% (118/126) больных, ИА «доказанный» – у 6,3% (8/126). Значимых различий по соотношению «вероятного» и «доказанного» ИА в группах ЛХ и НХЛ не выявлено: ЛХ – 96,7% (57/59) против 3,3% (2/59), НХЛ – 89,6% (60/67) против 10,4% (7/67) ($p=0,3$).

3.1.3 Сроки возникновения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии

От начала противоопухолевой терапии у больных В-клеточными лимфомами до развития ИА медиана времени составила: у больных В-клеточными лимфомами 2 месяца (0-14 месяцев), в группе ЛХ – 3 месяца (0,5-12 месяцев), в группе НХЛ – 2 месяца (0,5-14 месяцев), при первичной терапии В-клеточных лимфом – 2 месяца (0,5-14 месяцев), в ходе терапии рецидива и резистентных форм – 2,3 месяца (0-12 месяцев).

Медиана циклов ПХТ от начала противоопухолевой терапии до развития ИА у В-клеточных лимфом составила 3 цикла (1-19 циклов), в группе ЛХ – 4 цикла (1-19 циклов), в группе НХЛ – 2 цикла (1-12 циклов).

Медиана дней после цикла ПХТ и развитием ИА у В-клеточных лимфом и в группе ЛХ составила 15 дней (1-150 дней), в группе НХЛ – 16 дней (4-131 дней).

Проанализирована относительная частота возникновения ИА у больных ЛХ и НХЛ на фоне проведения первичной противоопухолевой терапии в зависимости от количества циклов ПХТ перед развитием ИА. При проведении первичной ПХТ у большинства больных В-клеточными лимфомами (43%) и в группе НХЛ (49%) ИА развивался в первые два цикла, в группе больных ЛХ пик развития ИА возникал позже – на 3-4 циклах ПХТ (37%), однако у четверти больных ЛХ инвазивный аспергиллез был диагностирован также на 1-2 циклах ПХТ (27%). В группах НХЛ и ЛХ вторые, менее выраженные пики развития ИА, регистрировали при проведении более 6 циклов ПХТ (20%) (рисунок 13).

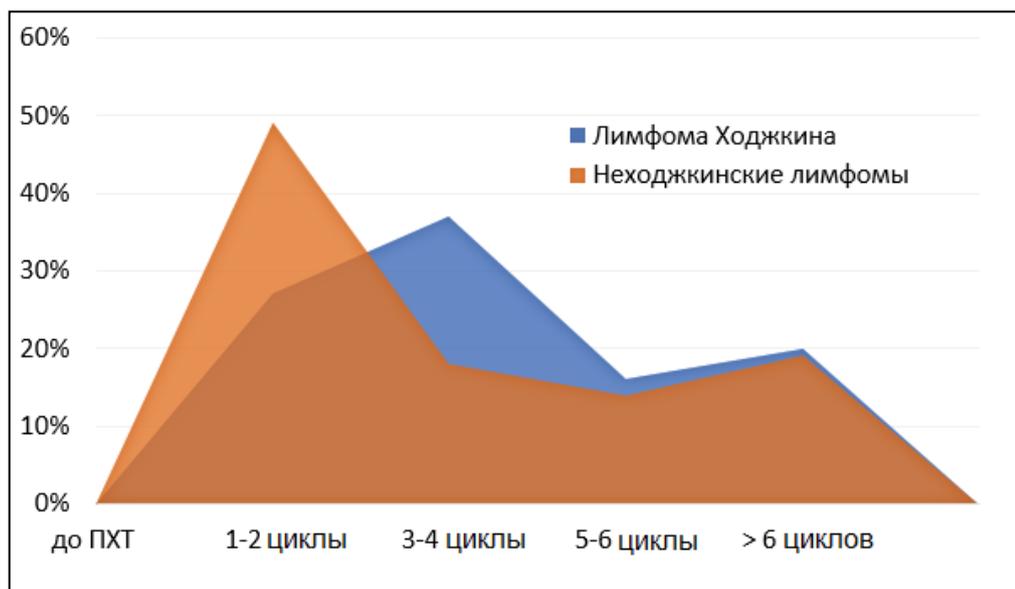


Рисунок 13 – Относительная частота развития ИА на фоне проведения первичной противоопухолевой терапии в зависимости от цикла ПХТ у больных ЛХ и НХЛ.

На фоне терапии рецидива и резистентных форм в группе ЛХ инвазивный аспергиллез развивается одинаково часто с 1 по 6 циклы и более 6 циклов ПХТ (33%), в группе НХЛ пик развития ИА приходится на первые два цикла ПХТ (47,5%) с повторным менее высоким пиком развития ИА при проведении более 6 циклов ПХТ (24%).

В случае терапии рецидива и резистентных форм в группе В-клеточных лимфом также выявили два пика развития ИА: на первых двух циклах ПХТ и после 6 циклов терапии (41% против 28% соответственно) (рисунок 14).

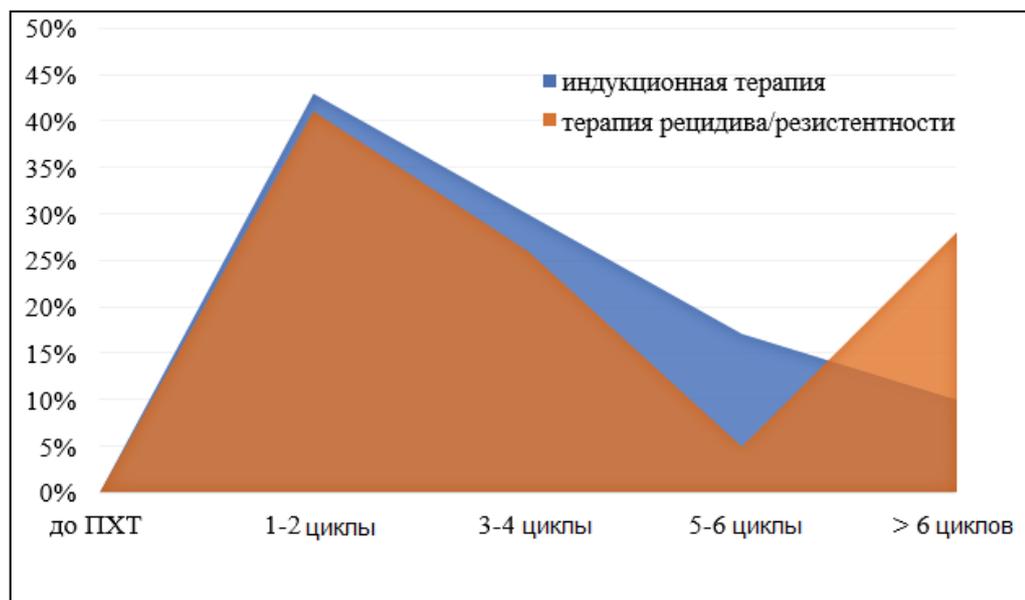


Рисунок 14 – Относительная частота развития ИА на фоне противоопухолевой терапии в зависимости от цикла ПХТ у больных В-клеточными лимфомами при проведении первичной терапии и терапии рецидива и резистентных форм.

3.1.4 Особенности клинических проявлений инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами

Клинические признаки ИА у больных В-клеточными лимфомами неспецифичны и обусловлены локализацией инфекционного процесса. Основным органом поражения при ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии были легкие (100%). Сочетание поражения легких и других органов и тканей выявили у 3,17% (4/126) больных В-клеточными лимфомами, среди них у 1,69% (1/59) больных ЛХ и у 4,48% (3/67) больных НХЛ.

В группе ЛХ у одной больной было диагностировано сочетанное поражение легких и головного мозга. В группе НХЛ среди трех больных у одного было поражение легких и придаточных пазух носа (ППН), у двоих – диссеминированный аспергиллез (один больной – поражение легких, головного мозга и мягких тканей, второй – поражение легких, ППН и мягких тканей плеча).

Наиболее частыми клиническими проявлениями ИА легких у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии были лихорадка – 79,6% (86/108) (ЛХ – 76,9% (40/52), НХЛ – 82,1% (46/56)), кашель – 59,3% (64/108) (ЛХ – 54% (27/50), НХЛ – 63,8% (37/58)), признаки дыхательной недостаточности (ДН) – 39% (41/105) (ЛХ – 34,7% (17/49), НХЛ – 42,9% (24/56)). Более характерные для ИА легких такие клинические признаки, как кровохарканье и боль в грудной клетке, встречались лишь у 5,6% (6/107) (ЛХ – 1,9% (1/52), НХЛ – 9,1% (5/55)) и 4,9% (5/103) (ЛХ – 3,8% (2/52), НХЛ – 5,3% (3/57)) больных соответственно. Основные клинические признаки ИА легких у больных В-клеточными лимфомами, ЛХ и НХЛ на фоне противоопухолевой терапии представлены на рисунках 15, 16.

В результате исследования установлено, что клинические проявления ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии неспецифичны, обусловлены органом поражения. Достоверных различий в клинической картине ИА в группах ЛХ и НХЛ не выявлено.

Частота вирусной инфекции у В-клеточных лимфом и ИА составила 11,9% (15/126), в группе ЛХ – 13,55% (8/59), НХЛ – 10,44% (7/67). Сопутствующая вирусная инфекция у В-клеточных лимфом представлена следующими вирусами:

герпесвирусы – 67% (ЛХ – 50%, НХЛ – 87,5%), ВИЧ – 13,3% (ЛХ – 12,5%, НХЛ – 14,3%), HBV – 6,6% (ЛХ – 12,5%, НХЛ – 0%), HCV – 6,6% (ЛХ – 0%, НХЛ – 14,2%).

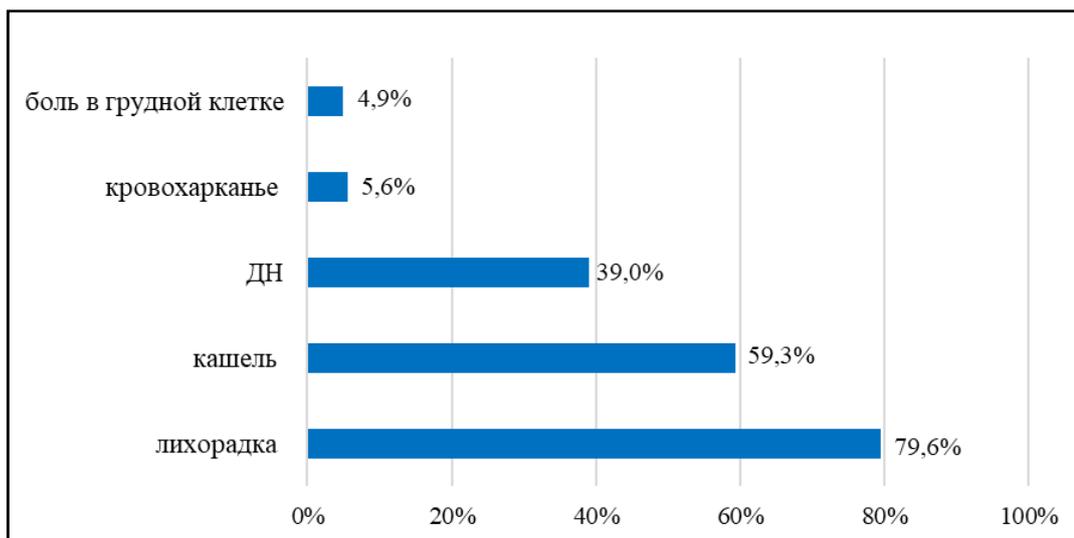


Рисунок 15 – Клинические признаки ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии.

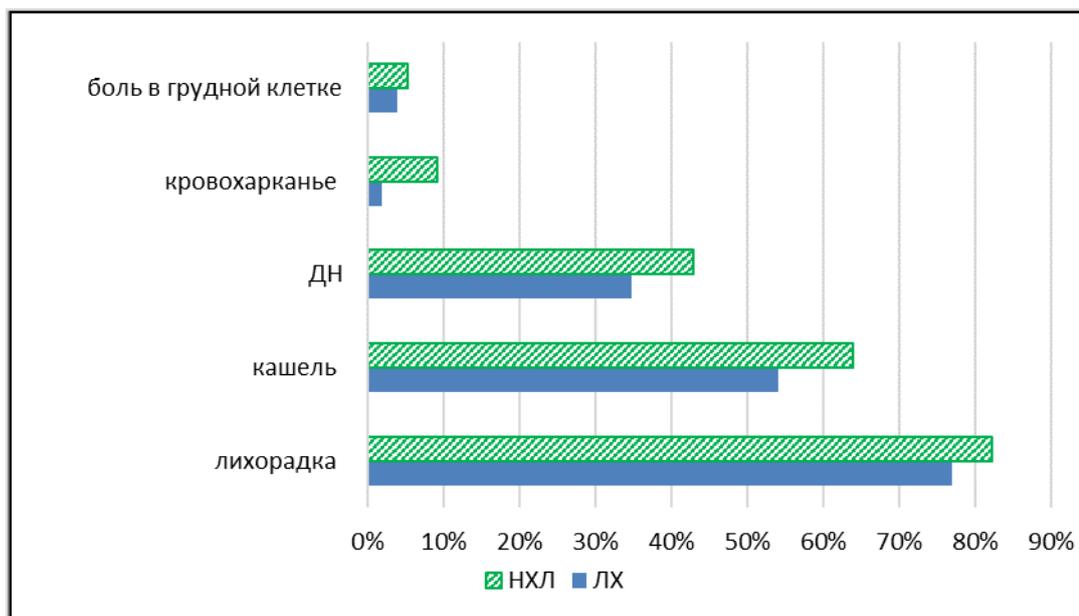


Рисунок 16 – Клинические признаки ИА у больных ЛХ и больных НХЛ на фоне противоопухолевой терапии.

Частота бактериальных инфекций у больных В-клеточными лимфомами с ИА составила 33,33% (42/126): в группе ЛХ – 32,2% (19/59), НХЛ – 34,33%

(23/67). Бактериальная инфекция была верифицирована у 27 больных В-клеточными лимфомами, из них у 13 больных ЛХ и у 14 больных НХЛ. В группе больных ЛХ одинаково часто ИА сочетался с Гр(+) и Гр(-) бактериями – 46,15% и 38,46% соответственно, тогда как в группе НХЛ часто выявляли Гр(+) в сочетании с Гр(-) – 42,86%. Структура возбудителей бактериальных инфекций в сочетании с ИА у больных В-клеточными лимфомами (ЛХ и НХЛ) на фоне противоопухолевой терапии представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Структура возбудителей бактериальных инфекций в сочетании с ИА у больных В-клеточными лимфомами

| Показатели | ЛХ, n=13 | НХЛ, n=14 | Всего, n=27 |
|--------------------------------------|---------------|---------------|----------------|
| Гр(+) бактерии | 46,15% (6/13) | 28,57% (4/14) | 37,04% (10/27) |
| Гр(-) бактерии | 38,46%(5/13) | 28,57% (4/14) | 33,33% (9/27) |
| Гр(+) в сочетании с Гр(-) бактериями | 5,38% (2/13) | 42,86% (6/14) | 29,63% (8/27) |

3.1.5 Лабораторные и инструментальные методы диагностики инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами

Лабораторные методы диагностики ИА включали: выполнение теста на галактоманнан в сыворотке крови, БАЛ и спинномозговой жидкости, микроскопию и посев биологического материала.

Фибробронхоскопию с целью забора БАЛ для микологического исследования выполнили 86,5% (109/126) больным В-клеточными лимфомами (ЛХ – 88,14% (52/59), НХЛ – 85,07% (57/67)). Признаки неспецифического трахеобронхита по данным ФБС были обнаружены у 93,42% (71/76) больных В-клеточными лимфомами (ЛХ – 90% (36/40), НХЛ – 97,22% (35/36)). Аспергиллезный трахеобронхит у больных В-клеточными лимфомами не выявляли.

При определении частоты выявления положительного теста на галактоманнан в исследуемых биологических жидкостях анализу подлежали 122 больных В-клеточными лимфомами, из них 56 больных с ЛХ и 66 больных с НХЛ (по АГ+/-; в каждой группе – кровь, БАЛ, СМЖ указано разное количество больных). Тест на галактоманнан в сыворотке крови, БАЛ и СМЖ был положительным у 83,6% (102/122) больных В-клеточными лимфомами, 85,71% (48/56) – ЛХ, 81,81% (54/66) – НХЛ, достоверных различий в группах ЛХ и НХЛ не выявлено (таблица 17). В общей группе В-клеточных лимфом тест на галактоманнан в сыворотке крови был положительным у 32,63% (31/95) больных, в БАЛ – у 93,57% (102/109), больных. В спинномозговой жидкости тест на галактоманнан выполнили только двум больным В-клеточными лимфомами, из них по одному больному в каждой группе ЛХ и НХЛ.

Таблица 17 – Тест на галактоманнан в биологических жидкостях у больных ЛХ и НХЛ

| Исследование | ЛХ | НХЛ |
|--------------------------------------|----------------|----------------|
| Положительный тест на галактоманнан: | | |
| Сыворотка крови | 31,25% (15/48) | 34,04% (16/47) |
| БАЛ | 94,23% (49/52) | 92,98% (53/57) |

В результате прямой микроскопии биологических жидкостей с окраской калькофлуором белым ветвящийся под углом 45° септированный мицелий был обнаружен у 15,7% (19/121) больных В-клеточными лимфомами, 12,72% (7/55) – больных ЛХ, 18,18% (12/66) – больных НХЛ (рисунки 17, 18).

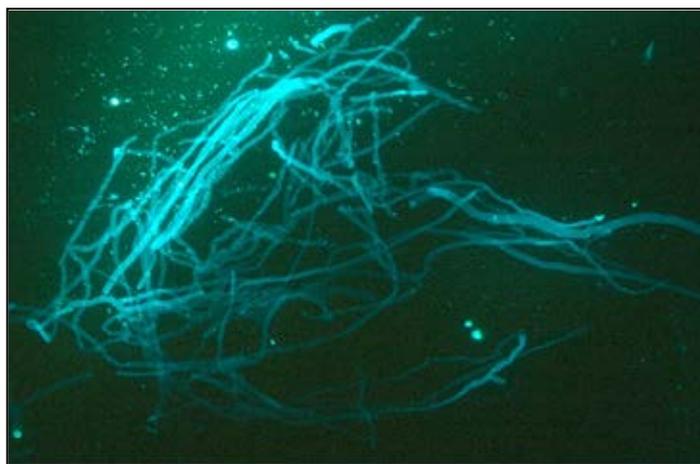


Рисунок 17 – Септированный мицелий. Прямая флуоресцентная микроскопия БАЛ с калькофлуором белым. Увеличение $\times 200$.

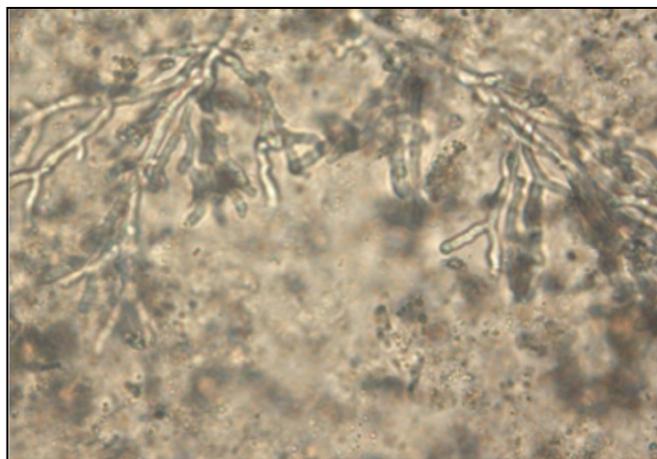


Рисунок 18 – Прямая микроскопия БАЛ с 10% КОН. Септированный мицелий, дихотомически ветвящийся под острым углом. Увеличение $\times 400$.

При посеве исследуемых биосубстратов на среду Сабуро высев *Aspergillus* spp. был получен у 42 (33,3%) больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. Среди больных НХЛ возбудитель *Aspergillus* spp. был выделен значительно чаще – 46,27% (31/67), чем в группе ЛХ – 20,37% (11/54) ($p=0,04$) (рисунок 19).

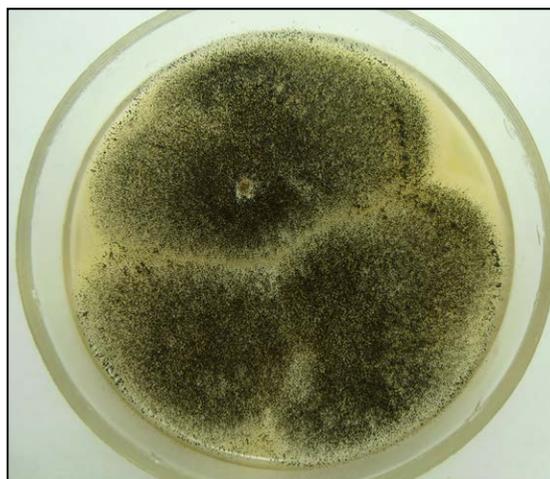


Рисунок 19 – Рост *Aspergillus niger* из БАЛ у больной лимфомой Ходжкина.
Посев на среду Сабуро. Возраст культуры – 7 суток.

Таким образом, на основании микологического исследования, включающего микроскопию и посев исследуемого материала, диагноз ИА установили 44,44% (56/126) больным В-клеточными лимфомами, 37,29% (22/59) больным ЛХ и 50,74% (34/67) больным НХЛ.

Гистологическое исследование пораженных тканей проводили лишь у 6,61% (8/121) больных В-клеточными лимфомами, чаще у больных НХЛ – 10,45% (7/67), чем у больных ЛХ – 1,85% (1/54). Гистологическое подтверждение ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии было затруднено из-за тяжелого состояния больных на момент диагностики ИА, либо техническими трудностями выполнения биопсии. Сводные данные по микроскопии, посеву и гистологическому исследованию биосубстратов у больных В-клеточными лимфомами представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Данные микроскопии, посева и гистологического исследования биосубстратов у больных ЛХ и НХЛ

| Исследование | ЛХ | НХЛ |
|---------------------------------------|---------------|----------------|
| | % | % |
| Септированный мицелий при микроскопии | 12,72% (7/55) | 18,18% (12/66) |

| | | |
|-------------------------------|----------------|----------------|
| Высев <i>Aspergillus</i> spp. | 20,37% (11/54) | 46,97% (31/67) |
| Гистологическое исследование | 1,85% (1/54) | 10,45% (7/67) |
| Аутопсия | 0 | 2,99% (2/67) |

Основным инструментальным методом диагностики ИА у больных В-клеточными лимфомами была компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки – 95,97% (119/124) (ЛХ – 98,3% (58/59), НХЛ – 93,84% (61/65)). У большинства больных В-клеточными лимфомами с ИА выявили двустороннее поражение легких – 71,17% (79/111) (ЛХ – 78,57% (44/56), НХЛ – 63,63% (35/55)), значимых различий между группами ЛХ и НХЛ выявлено не было. КТ-признаки ИА были неспецифичными: очаговое поражение легочной ткани – 71,05% (81/114) (ЛХ – 66,07% (37/56), НХЛ – 75,86% (44/58)), инфильтративные изменения – 66,96% (75/112) (ЛХ – 69,09% (38/55), НХЛ – 64,91% (37/57)), симптом «матового стекла» – 25,44% (29/114) (ЛХ – 22,8% (13/57), НХЛ – 28,07% (16/57)). Более характерные для ИА симптомы «ореола» и «серпа» встречались менее чем у 10% больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии – 7,47% (8/107) против 7,27% (8/110) соответственно, в группах ЛХ и НХЛ – 9,43% (5/53) против 5,45% (3/55); 5,55% (3/54) против 9,09% (5/55), соответственно (рисунки 20-24).



Рисунок 20 – Очаги в легких у больного В-клеточной лимфомой на фоне противоопухолевой терапии.



Рисунок 21 – Инфильтрат в левом легком у больного В-клеточной лимфомой на фоне противоопухолевой терапии.



Рисунок 22 – Симптом «матового стекла» у больного В-клеточной лимфомой на фоне противоопухолевой терапии.

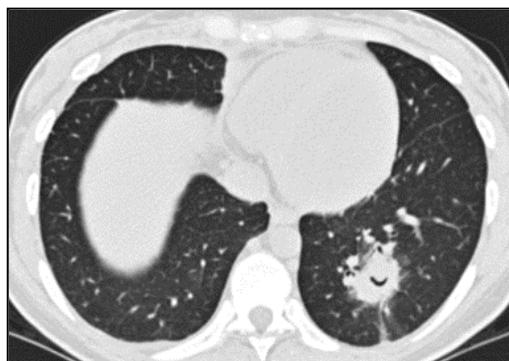


Рисунок 23 – Симптом «серпа» у больного В-клеточной лимфомой на фоне противоопухолевой терапии.



Рисунок 24 – Симптом «ореола» у больного В-клеточной лимфомой на фоне противоопухолевой терапии.

На основании критериев «EORTC/MSG», 2008 диагноз ИА «вероятный» у больных В-клеточными лимфомами установили в 93,65% (118/126) случаях, ИА «доказанный» – в 6,35% (8/126). В группе больных НХЛ ИА «вероятный» диагностирован у 91,04% (61/67), ИА «доказанный» – у 8,96% (6/67), из них у 2,99% (2/67) диагноз подтвержден по данным аутопсии. У больных ЛХ ИА «вероятный» установлен у 96,61% (57/59), ИА «доказанный» – у 3,39% (2/59). Достоверных различий между группами ЛХ и НХЛ не обнаружено.

3.1.6 Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами

Для изучения факторов риска развития ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии был выбран дизайн исследования «случай-контроль» – 1:1. Каждому из 126 больных с ИА была подобрана пара, больной В-клеточной лимфомой без ИА, по возрасту, варианту лимфомы, стадии и методам лечения. С учетом гистологических особенностей, подходов противоопухолевой терапии В-клеточных лимфом анализ факторов риска развития ИА проводился как в объединенной группе В-клеточных лимфом

(n=252), так и отдельно в группе больных лимфомой Ходжкина (n=118) и неходжкинскими лимфомами (n=134). Изучались известные факторы риска развития ИА, такие как наличие и длительность агранулоцитоза, длительность приема глюкокортикостероидов, а также проводился поиск новых факторов риска, связанных с особенностями В-клеточных лимфом и их лечения. Все факторы риска были разделены на две группы. Первая группа включала факторы, касающиеся характеристик больного и В-клеточной лимфомы: пол, сопутствующая патология, наличие В-симптомов в дебюте лимфомы, стадия и прогноз лимфомы, степень агрессивности лимфомы (индолентная/агрессивная), дебют/рецидив лимфомы, наличие или отсутствие частичной ремиссии лимфомы на фоне противоопухолевой терапии. Вторая группа включала характеристики противоопухолевой терапии и ее осложнения: проведение лучевой терапии (ЛТ) на область средостения в анамнезе, количество линий и курсов ПХТ до развития ИА, вид ТГСК (ауто/алло), сопутствующая инвазивному аспергиллезу тяжелая бактериальная и/или вирусная инфекции, наличие и количество дней агранулоцитоза в период диагностики ИА и/или в предшествующие 60 дней, суточная доза и длительность терапии ГКС в составе ПХТ.

В результате анализа в объединенной группе В-клеточных лимфом выявлены следующие качественные и количественные параметры первой группы факторов риска, способствующие развитию ИА на фоне противоопухолевой терапии: сопутствующая патология легких и почек, наличие В-симптомов в дебюте лимфомы, рецидив лимфомы. Среди характеристик, связанных с особенностями противоопухолевого лечения и осложнениями лечения, обнаружены следующие факторы: аллоТГСК в анамнезе, лучевая терапия на область средостения в анамнезе, наличие агранулоцитоза в период диагностики ИА и в предшествующие 60 дней.

В группе больных ЛХ к особенностям больного и лимфомы, повышающим риск ИА на фоне противоопухолевой терапии, относятся: сопутствующая патология почек и наличие В-симптомов в дебюте лимфомы. Среди характеристик противоопухолевой терапии ЛХ и ее осложнений значимо

повышают риск ИА сопутствующая вирусная инфекция, агранулоцитоз в период диагностики ИА.

У больных НХЛ среди факторов первой группы, повышающих риск развития ИА, встречаются следующие: рецидив НХЛ, сопутствующая патология легких. Из характеристик второй группы – проведение двух и более линий ПХТ, лучевая терапия на область средостения в анамнезе, аллоТГСК в анамнезе, наличие агранулоцитоза в период диагностики ИА и в предшествующие 60 дней.

В таблице 19 представлены сводные данные по факторам риска развития ИА у больных В-клеточными лимфомами, ЛХ и НХЛ на фоне противоопухолевой терапии.

Таблица 19 – Факторы риска развития ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии

| В-клеточные лимфомы | ОШ | (95% ДИ) | P |
|---|------|----------------|--------|
| В-симптомы | 1,7 | (0,997-3,059) | 0,035* |
| рецидив лимфомы | 2,2 | (1,267-3,697) | 0,005 |
| сопутствующая патология легких | 5,5 | (1,624-18,391) | 0,007 |
| сопутствующая патология почек | 2,8 | (1,076-7,128) | 0,03 |
| аллоТГСК в анамнезе | 1,45 | (1,136-1,851) | 0,002 |
| лучевая терапия на область средостения в анамнезе | 2,1 | (0,991-4,444) | 0,041* |
| агранулоцитоз в период диагностики ИА | 2,8 | (1,662-4,824) | 0,000 |
| агранулоцитоз в предшествующие 60 дней | 3,2 | (1,373-7,495) | 0,006 |
| ЛХ | ОШ | (95% ДИ) | P |
| В-симптомы | 2,2 | (0,981-4,818) | 0,042* |
| сопутствующая патология почек | 5,3 | (1,244-22,479) | 0,028 |
| сопутствующая вирусная инфекция | 1,2 | (1,049-1,305) | 0,002 |
| агранулоцитоз в период диагностики ИА | 2,3 | (1,072-4,953) | 0,037 |
| НХЛ | ОШ | (95% ДИ) | P |
| рецидив лимфомы | 3,3 | (1,523-7,094) | 0,003 |
| ≥2 линий ПХТ | 2,6 | (1,117-6,024) | 0,032 |

| | | | |
|--|-----|----------------|--------|
| сопутствующая патология легких | 9,1 | (2,037-41,046) | 0,004 |
| аллоТГСК в анамнезе | 1,5 | (1,005-2,238) | 0,047* |
| агранулоцитоз в период диагностики ИА | 3,4 | (1,624-7,201) | 0,001 |
| агранулоцитоз в предшествующие 60 дней | 3,6 | (1,079-12,008) | 0,041 |
| Примечание – * – 1-сторонний точный критерий Фишера. | | | |

Не было выявлено влияния на частоту ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии таких факторов, как степень агрессивности лимфомы (индолентная/агрессивная), прогноз лимфомы, сопутствующая бактериальная инфекция, доза и длительность терапии глюкокортикостероидами.

Ремиссия основного заболевания в обеих группах исследования (ЛХ и НХЛ) являлась общим благоприятным фактором снижения риска развития ИА ($p=0,006$).

Таким образом, для прогнозирования развития ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии необходимо учитывать, как характеристики больного и В-клеточной лимфомы (сопутствующая патология легких и почек, наличие В-симптомов в дебюте лимфомы, рецидив лимфомы), так и особенности противоопухолевой терапии и ее осложнения (аллоТГСК в анамнезе, лучевая терапия на область средостения в анамнезе, наличие агранулоцитоза в период диагностики ИА и в предшествующие 60 дней). Своевременное выявление факторов риска развития ИА позволит выявить больных, нуждающихся в назначении первичной профилактики ИА на фоне противоопухолевой терапии.

3.2 Лечение инвазивного аспергиллеза и оценка эффективности лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии

3.2.1 Особенности антимикотической терапии инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии

Лекарственную антимикотическую терапию получали 100% больных В-клеточными лимфомами, у 5 больных (3,9%) лекарственная терапия сочеталась с хирургическим лечением с целью удаления пораженных тканей. Одному больному выполнялось иссечение мягких тканей спины с очагом поражения, остальным – оперативное вмешательство на легких в объеме: атипичная резекция легкого – 2 больных, лобэктомия – 2 больных.

В таблице 20 представлены сводные данные по лекарственной антимикотической терапии инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами, ЛХ и НХЛ на фоне противоопухолевой терапии. Антимикотические препараты были назначены как в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами.

Таблица 20 – Антимикотическая терапия ИА у больных В-клеточными лимфомами

| Антимикотическая терапия | В-клеточные лимфомы | ЛХ | НХЛ |
|--------------------------|---------------------|----------------|----------------|
| | % | % | % |
| Вориконазол | 79,37% (100/126) | 81,36% (48/59) | 77,62% (52/67) |
| Амфотерицин В | 27,77% (36/126) | 20,34% (12/59) | 34,33% (23/67) |
| Итраконазол | 26,98% (34/126) | 20,34% (12/59) | 32,84% (22/67) |
| Каспофунгин | 14,29% (18/126) | 16,95% (10/59) | 11,94% (8/67) |
| Позаконазол | 12,69% (16/126) | 13,56% (8/59) | 11,94% (8/67) |

При анализе стартовой терапии ИА было выявлено, что в большинстве случаев у больных В-клеточными лимфомами применяли вориконазол – 62,4% (78/125) (ЛХ – 68,97% (40/58), НХЛ – 56,72% (38/67)), также амфотерицин В – 20,8% (26/125) (ЛХ – 15,52% (9/58), НХЛ – 25,37% (17/67)).

Менее чем у 10% больных В-клеточными лимфомами в качестве начальной терапии ИА использовали: итраконазол – 8,0% (10/125) (ЛХ – 5,17% (3/58), НХЛ – 10,45% (7/67)), каспофунгин – 5,6% (7/125) (ЛХ – 5,17% (3/58), НХЛ – 5,97% (4/67)), позаконазол – 2,4% (3/125) (ЛХ – 5,17% (3/58), НХЛ – 0%).

Эмпирически антимикотическая терапия была назначена 34,19% (40/117) больным В-клеточными лимфомами, больным с ЛХ – 35,71% (20/56), с НХЛ – 32,79% (20/61). Наиболее часто больным В-клеточными лимфомами эмпирически назначали вориконазол – 41,9%.

Комбинацию антимикотических препаратов применяли у 8 (6,3%) больных В-клеточными лимфомами, из них половина больных с ИА получали комбинацию вориконазола с препаратами из группы эхинокандинов, другая часть больных, у которых ИА сочетался с мукормикозом, получала комбинацию амфотерицина В с эхинокандинами.

В результате анализа эффективности антимикотической терапии у больных В-клеточными лимфомами было выявлено, что лечение ИА было эффективным у 87,27% (96/110) больных, у больных ЛХ и НХЛ – 88,89% (48/54) и 85,71% (48/56) соответственно. В общей группе В-клеточных лимфом полное разрешение ИА достигнуто у 72,92% (70/96), частичное – 27,08% (26/96), у больных ЛХ полное разрешение – 68,52% (37/54), частичное – 20,37% (11/54), у больных НХЛ полное разрешение – 58,93% (33/56), частичное – 26,78% (15/56). Терапия оказалась неэффективной у 12,73% (14/110) больных В-клеточными лимфомами, у 11,11% (6/54) больных ЛХ и у 14,29% (8/56) больных НХЛ.

Первичную антимикотическую профилактику получали 26,6% (29/109) больных В-клеточными лимфомами, из них 21,57% (11/51) больных ЛХ, 31,03% (18/58) больных НХЛ. В большинстве случаев для профилактики микотической инфекции применяли флуконазол ((В-клеточные лимфомы – 79,31% (23/29), ЛХ – 72,72% (8/11), НХЛ – 83,33% (15/18)), реже – вориконазол ((В-клеточные лимфомы – 17,24% (5/29), ЛХ – 18,18% (2/11), НХЛ – 16,67% (3/18)) и итраконазол ((В-клеточные лимфомы – 3,45% (1/29), ЛХ – 9,09% (1/11), НХЛ – 0%)).

Вторичную профилактику ИА получали 39,36% (37/94) больных В-клеточными лимфомами, 43,18% (19/44) – больных ЛХ и 36 % (18/50) – больных НХЛ. Для профилактики рецидива ИА во всех группах чаще применяли вориконазол: В-клеточные лимфомы – 73,53% (25/34), ЛХ – 68,75% (11/16), НХЛ – 77,78% (14/18). Рецидив ИА за период наблюдения выявили у 13,13% (13/99) больных В-клеточными лимфомами (ЛХ – 8,33% (4/48); НХЛ – 17,65% (9/51)).

Длительность антимикотической терапии зависела от распространенности и локализации инфекционного поражения ИА и продолжительности иммуносупрессивной терапии при аллоТГСК, медиана дней составила 53 дня (5-360) в группе В-клеточных лимфом, 60 дней (12-268) – у больных ЛХ, 39 дней (5-360) – у больных НХЛ.

3.2.2 Оценка эффективности лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами

Общая выживаемость в течение 12-недель после установления диагноза ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии составила 84,9% (рисунок 25). Эффективность лечения ИА у больных ЛХ и НХЛ значимо не различалась, 12-недельная выживаемость от момента установления диагноза ИА у больных ЛХ составила 88,1%, у больных НХЛ – 82,1% ($p=0,326$) (рисунок 26).

Общая выживаемость в течение 24-недель после установления диагноза ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии составила 81% (рисунок 27). Эффективность лечения ИА у больных ЛХ и НХЛ значимо не различалась, 24-недельная выживаемость от момента установления диагноза ИА у больных ЛХ составила 83,1%, у больных НХЛ – 79,1% ($p=0,527$) (рисунок 28).

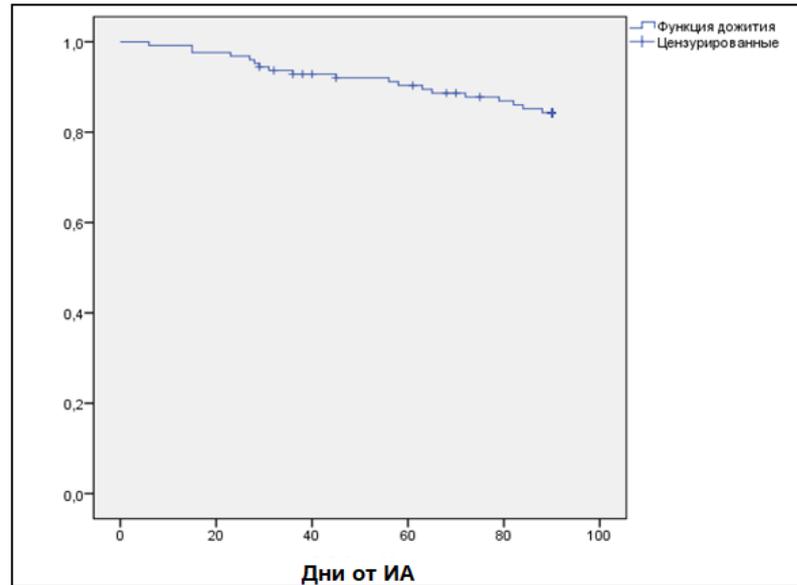


Рисунок 25 – 12-недельная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА на фоне противоопухолевой терапии.

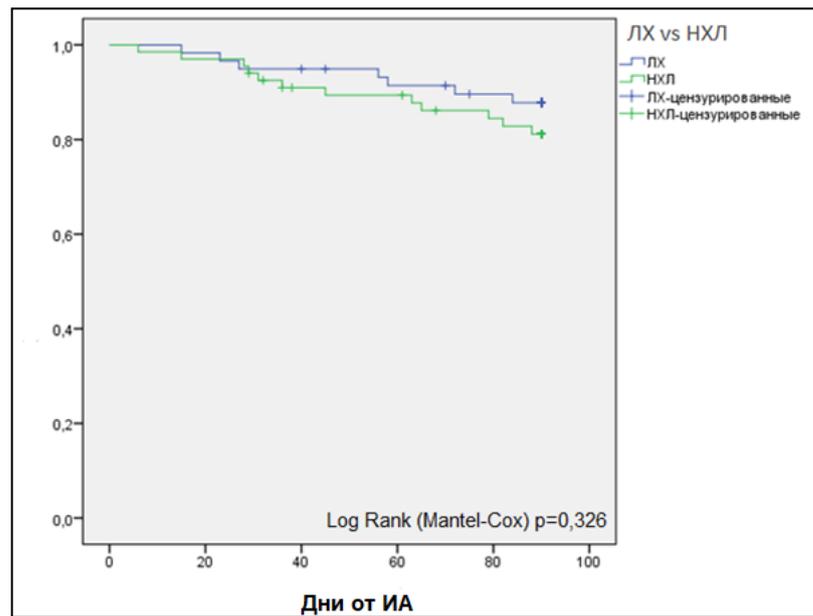


Рисунок 26 – 12-недельная выживаемость больных В-клеточными лимфомами (ЛХ против НХЛ) с ИА на фоне противоопухолевой терапии.

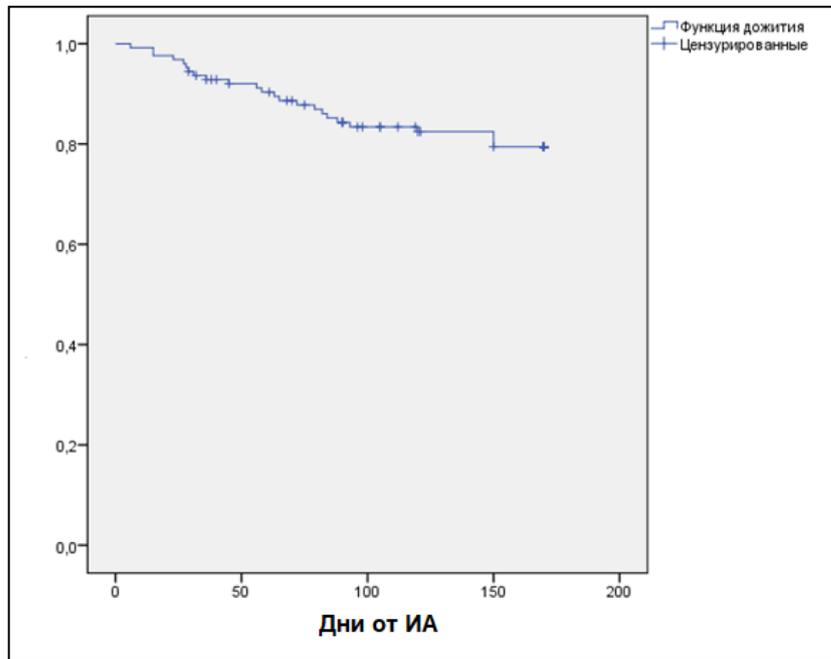


Рисунок 27 – 24-недельная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА на фоне противоопухолевой терапии.

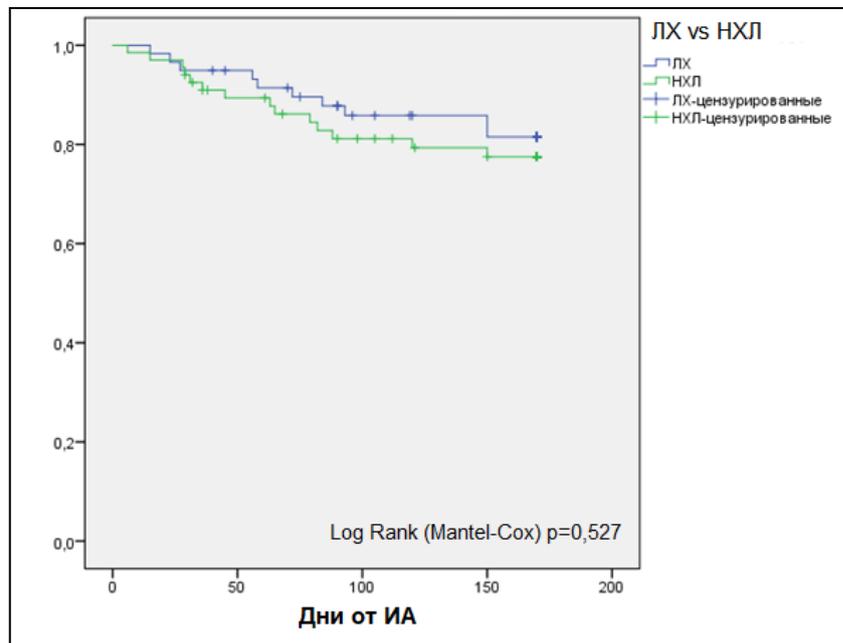


Рисунок 28 – 24-недельная выживаемость больных В-клеточными лимфомами (ЛХ против НХЛ) с ИА на фоне противоопухолевой терапии.

Годичная выживаемость после установления диагноза ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии составила 75,4% (рисунок 29).

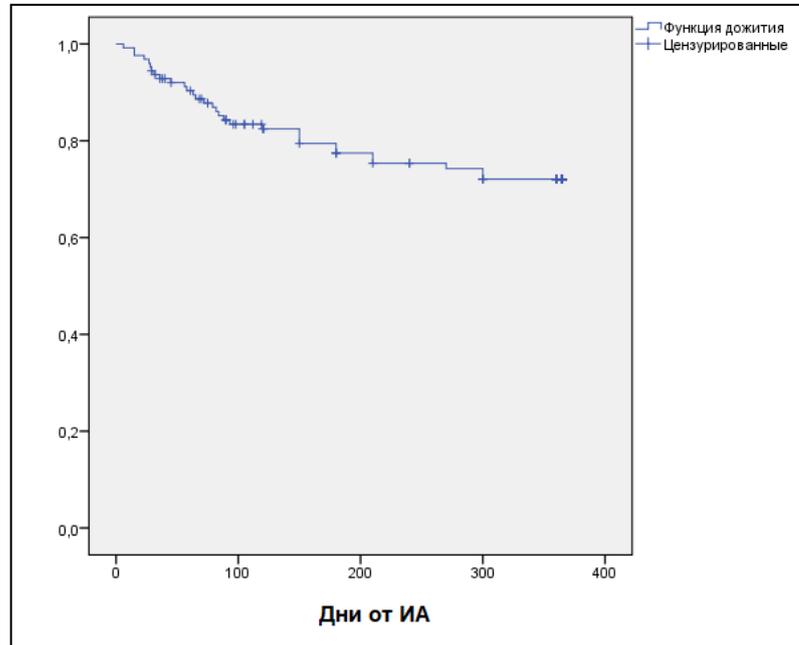


Рисунок 29 – Годичная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА на фоне противоопухолевой терапии.

Эффективность лечения ИА у больных ЛХ и НХЛ значительно не различалась, годовичная выживаемость от момента установления диагноза ИА у больных ЛХ составила 79,7%, у больных НХЛ – 71,6% ($p=0,277$) (рисунок 30).

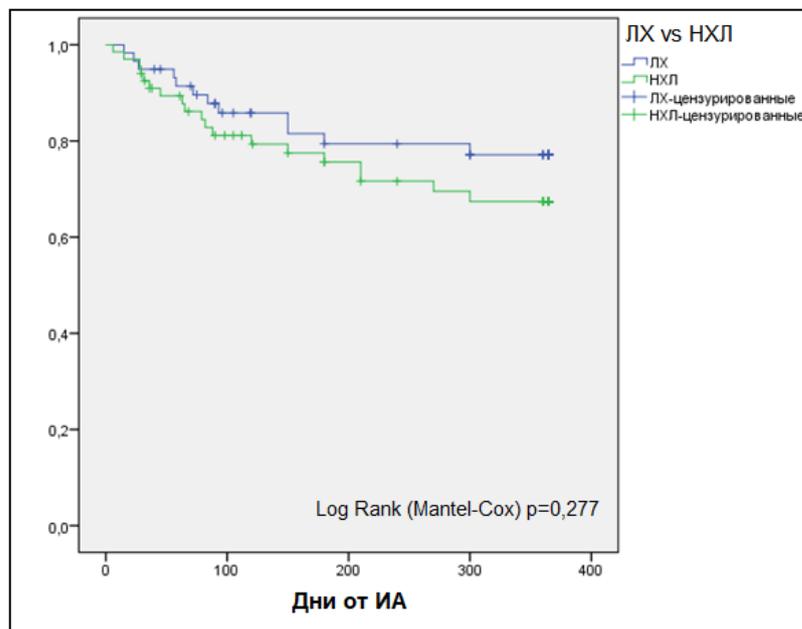


Рисунок 30 – Годичная выживаемость больных В-клеточными лимфомами (ЛХ против НХЛ) с ИА на фоне противоопухолевой терапии.

Анализ факторов, влияющих на выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА на фоне противоопухолевой терапии, показал, что применение фибробронхоскопии для диагностики ИА достоверно улучшает 12-недельную (88,1% против 64,7%, $p=0,011$ [ОР 3,513; 95% ДИ 1,332-9,263]), 24-недельную (83,5% против 64,7%, $p=0,039$ [ОР 2,646, 95% ДИ 1,048-6,680]) и годовую выживаемость (78,9% против 52,9%, $p=0,010$ [ОР 2,869, 95% ДИ 1,281-6,428]) (рисунок 31).

В результате сравнения препаратов, используемых для стартовой терапии ИА, было выявлено, что применение вориконазола в сравнении с другими антимикотическими препаратами также значительно улучшает выживаемость больных В-клеточными лимфомами в течение 12 недель (92,6% против 71,1%, $p=0,004$ [ОР 4,213, 95% ДИ 1,601-11,087]), 24 недель (90,1% против 64,4%, $p=0,001$ [ОР 4,037, 95% ДИ 4,037-1,727]) и 1 года (82,7% против 62,2%, $p=0,010$ [ОР 2,549, 95% ДИ 1,256-5,177]) (рисунок 32).

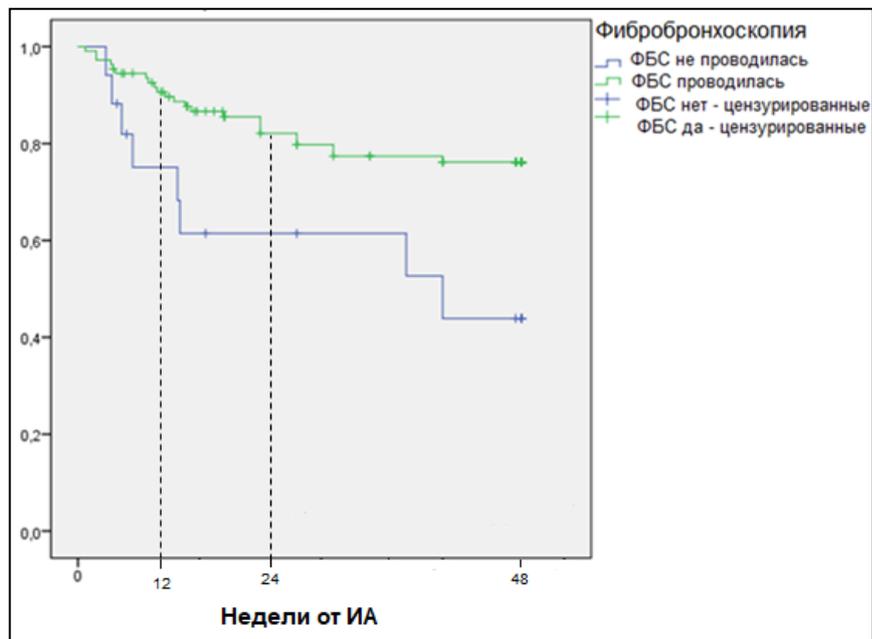


Рисунок 31 – 12-, 24-недельная и годовая выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА в зависимости от выполнения фибробронхоскопии

с целью диагностики ИА.

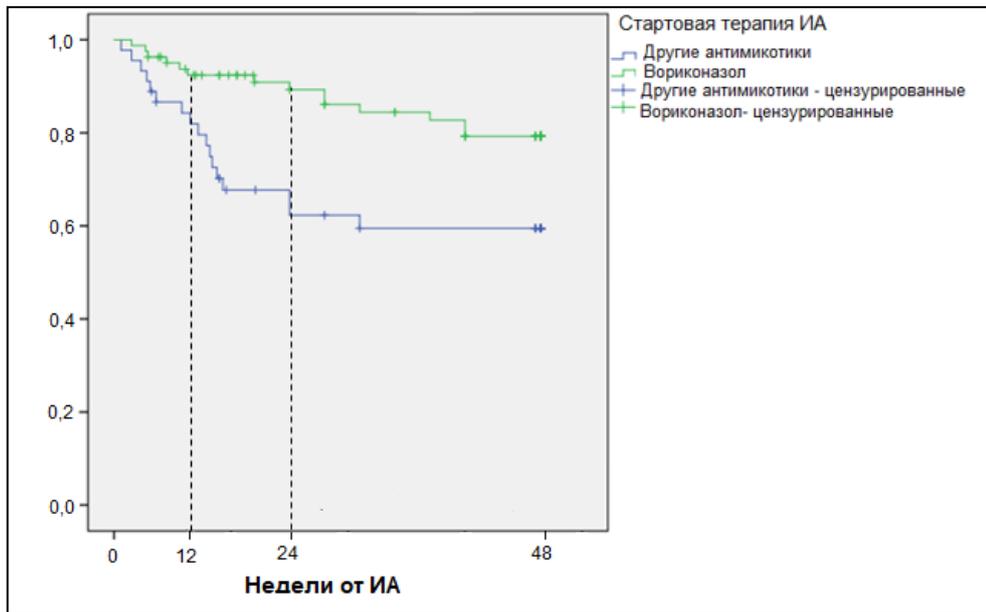


Рисунок 32 – 12-, 24-недельная и годовичная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА в зависимости от стартовой терапии ИА вориконазолом.

Установлено, что применение амфотерицина В для начальной терапии ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии достоверно ухудшает показатели 24-недельной выживаемости (86% против 61,5%, $p=0,007$ [ОР 3,080; 95% ДИ 1,366-6,942]) и годовичной выживаемости (80% против 57,7%, $p=0,011$ [ОР 2,611; 95% ДИ 1,247-5,470]) (рисунок 33).

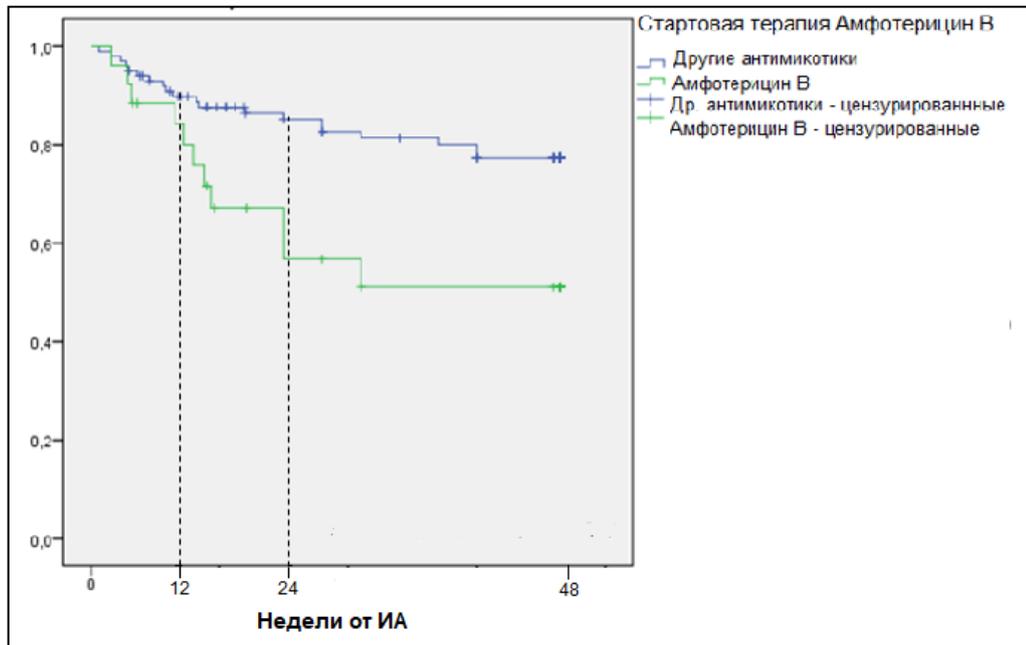


Рисунок 33 – 12-, 24-недельная и годовая выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА в зависимости от стартовой терапии ИА амфотерицином В.

Выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА была проанализирована по 3 временным периодам: 1-й период – с 1998 по 2008 гг., 2-й период – с 2009 по 2013 гг., 3-й период – с 2014 по 2017 гг. В 1-й период было пролечено 28 больных, во 2-й период – 54 больных, в 3-й период – 44 больных, из них через 24 недели и через 1-й год наблюдения после диагностики ИА умерло 8, 13, 3 и 10, 16 и 5 больных соответственно. Обнаружено, что выживаемость в течение 24 недель и 1 года после диагностики ИА у больных В-клеточными лимфомами была значимо выше в группе больных, получающих лечение в период с 2014 по 2017 гг., чем в периоды с 1998 по 2008 гг. и с 2009 по 2013 гг.

С 2014 по 2017 годы 24-недельная выживаемость от момента диагностики ИА у больных В-клеточными лимфомами составила 93,2% (с 1998 по 2008 гг. – 71,4%; с 2009 по 2013 гг. – 75,9%, $p=0,04$), в течение 1 года – 88,6% (с 1998 по 2008 гг. – 64,3%; с 2009 по 2013 гг. – 70,4%, $p=0,041$). Это обусловлено, наиболее вероятно, внедрением ФБС для диагностики ИА и своевременным назначением эффективной антимикотической терапии в последние годы (рисунки 34, 35).

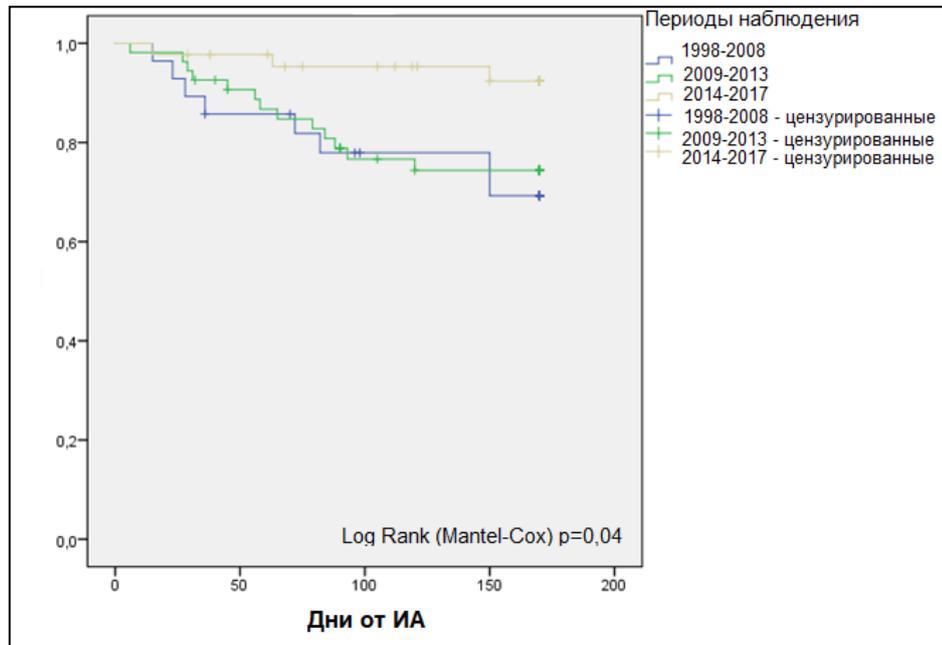


Рисунок 34 – 24-недельная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА в разные периоды наблюдения.

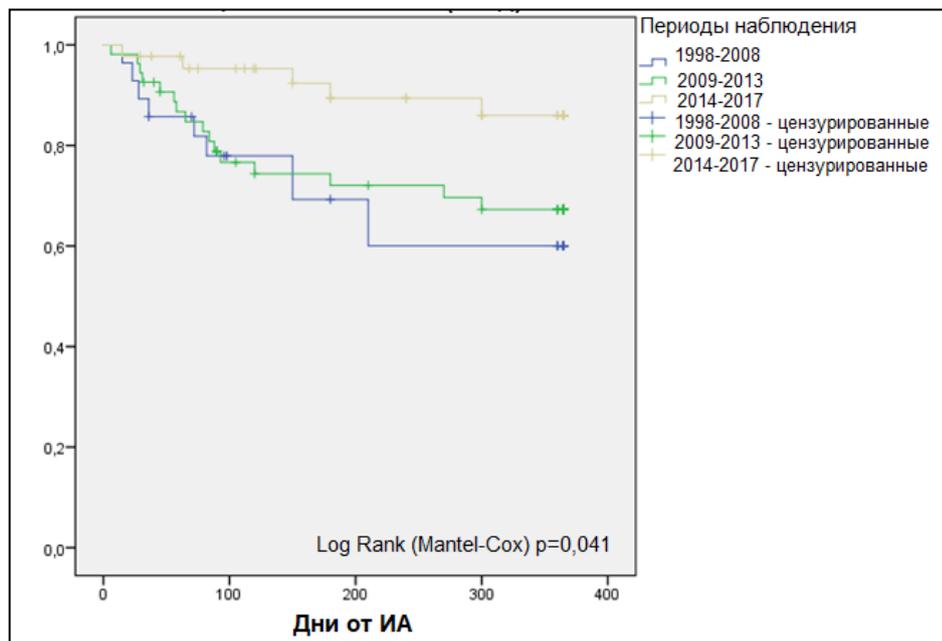


Рисунок 35 – Годичная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА на фоне противоопухолевой терапии в разные периоды наблюдения.

При распределении больных В-клеточными лимфомами с ИА по возрастным категориям (16-25 лет, 26-64 лет, 65-77 лет) было обнаружено, что у больных старше 65 лет общая выживаемость в течение 12 недель и одного года достоверно

хуже, чем у больных младше 65 лет: 12 недель – 92% против 86,2% против 64,3% ($p=0,017$), 1 год – 80% против 77% против 57,1% ($p=0,047$) (рисунки 36, 37). В группу больных старше 65 лет были включены пациенты (14/126), преимущественно с НХЛ (13/14), которые получали терапию по поводу дебюта заболевания (8/12). Наиболее вероятно, сниженные показатели выживаемости у больных В-клеточными лимфомами с ИА старше 65 лет связаны с наличием сопутствующей патологии у этой группы больных.

Анализ выживаемости у больных В-клеточными лимфомами с ИА показал, что такие факторы, как агранулоцитоз, применение ГКС в составе ПХТ, сопутствующая бактериальная и вирусная инфекции, вид возбудителя *Aspergillus* spp. (*A.fumigatus/A.non-fumigatus*), количество возбудителей *Aspergillus* spp., выделенных из биосубстрата (1 или 2 возбудителя), степень доказанности ИА (ИА «вероятный»/ИА «доказанный») не влияют на 12-, 24-недельную и годовую выживаемость ($p>0,05$).

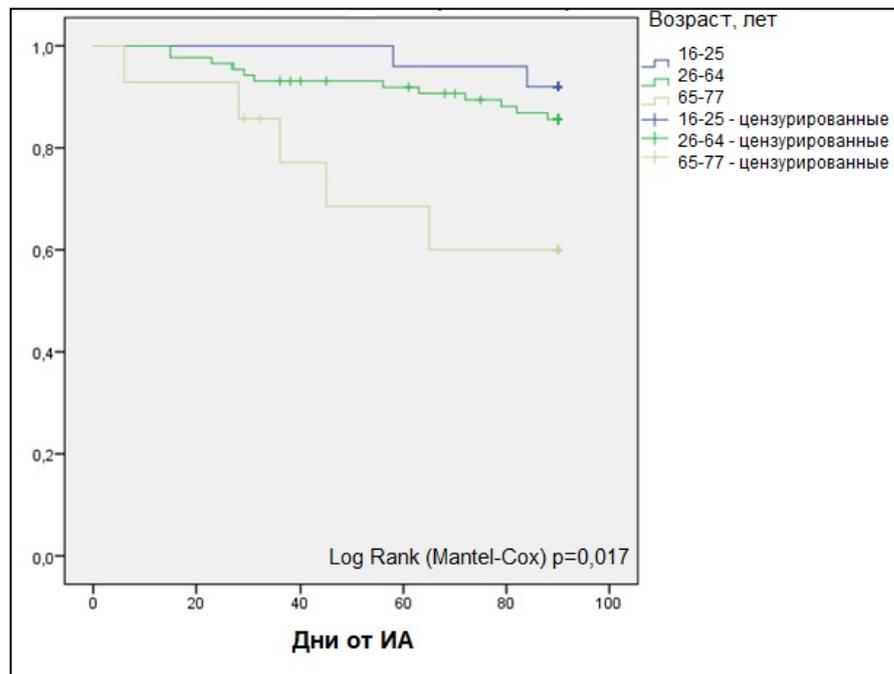


Рисунок 36 – 12-недельная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА на фоне противоопухолевой терапии в зависимости от возраста.

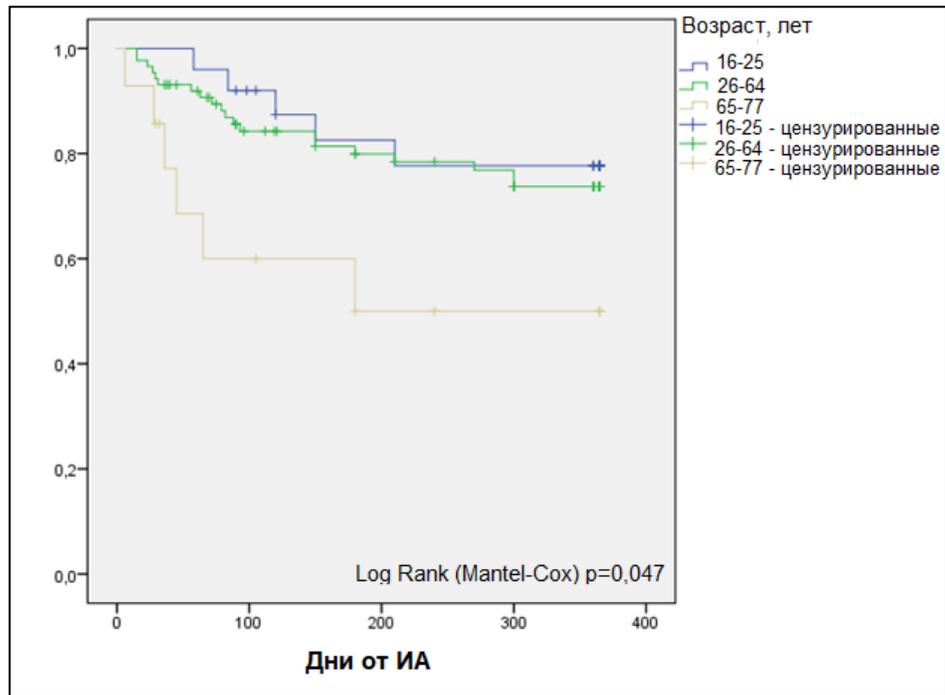


Рисунок 37 – Годичная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА на фоне противоопухолевой терапии в зависимости от возраста.

При проведении многофакторного анализа влияния ФБС, стартовой терапии ИА вориконазолом и амфотерицином В на 12-, 24- недельную и годовую выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА, было выявлено, что стартовая терапия ИА вориконазолом достоверно улучшает 12-недельную ($p=0,02$ (ОР 3,8; 95% ДИ 1,218-12,253)) и 24-недельную выживаемость ($p=0,03$ (ОР 3,2; 95% ДИ 1,095-9,319)), а проведение ФБС для диагностики ИА значимо улучшает годовую выживаемость ($p=0,04$ (ОР 2,4; 95%ДИ 1,035-5,361)). Данные анализа представлены в таблице 21.

Всего за весь период наблюдения за больными с инвазивным аспергиллезом умерло 37 человек (29,37%, 37/126). Летальность от ИА не была зарегистрирована ни у одного больного В-клеточной лимфомой на фоне противоопухолевой терапии, основными причинами смерти были: прогрессирование лимфомы – 5 больных, отек легких и острая сердечно-сосудистая недостаточность – 3 больных, полиорганная недостаточность – 3 больных, бактериальный сепсис – 3 больных, у остальных 23 больных причина смерти неизвестна.

Таблица 21 – Факторы, влияющие на 12-, 24- недельную и годовую общую выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА на фоне противоопухолевой терапии

| Факторы/12-недельная выживаемость | ОР | (95% ДИ) | p |
|-----------------------------------|-----|----------------|-------------|
| ФБС | 2,6 | (0,972-7,046) | 0,06 |
| Стартовая терапия вориконазолом | 3,8 | (1,218-12,253) | 0,02 |
| Стартовая терапия амфотерицином В | 0,9 | (0,304-2,705) | 0,86 |
| Факторы/24-недельная выживаемость | ОР | (95% ДИ) | p |
| ФБС | 1,9 | (0,776-5,092) | 0,15 |
| Стартовая терапия вориконазолом | 3,2 | (1,095-9,319) | 0,03 |
| Стартовая терапия амфотерицином В | 1,3 | (0,464-3,513) | 0,64 |
| Факторы/годовая выживаемость | ОР | (95% ДИ) | p |
| ФБС | 2,4 | (1,035-5,361) | 0,04 |
| Стартовая терапия вориконазолом | 1,8 | (0,679-4,668) | 0,24 |
| Стартовая терапия амфотерицином В | 1,5 | (0,558-4,102) | 0,42 |

3.2.3 Влияние инвазивного аспергиллеза на результаты лечения и долгосрочную выживаемость больных В-клеточными лимфомами

Для оценки влияния ИА на результаты терапии В-клеточных лимфом проводили сравнительный анализ общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и безрецидивной выживаемости среди 165 больных В-клеточными лимфомами, которые получали противоопухолевую терапию с 2014 по 2017 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В группе 165 больных в соотношении «случай-контроль» – 1:4,6 первичную терапию получали 105 больных и 60 больных – терапию по поводу рецидива. Показатели выживаемости анализировали отдельно в подгруппах с учетом гистологического типа лимфомы, основных факторов, влияющих на прогноз, и терапии. Медиана наблюдения за больными первичной терапии составила 19 (от 1 до 55) месяцев, однако более 10% больных пересекли медиану

наблюдения в 24 месяца. Медиана наблюдения за больными, получившие противорецидивную терапию, составила 9 (от 0,7 до 37) месяцев, более, чем у 10% больных период наблюдения составил более 24 месяцев. Сводные данные по выживаемости больных В-клеточными лимфомами, а также подгрупп ЛХ и НХЛ без ИА и с ИА представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительный анализ результатов лечения В-клеточных лимфом при проведении первичной терапии и терапии рецидива в зависимости от развития ИА

| Первичная терапия | ЛХ | | | НХЛ | | | В-клеточные лимфомы | | |
|--------------------------------------|------|------|-------|------|------|-------|---------------------|------|-------|
| | нет | да | р | нет | да | р | нет | да | р |
| ИА | нет | да | р | нет | да | р | нет | да | р |
| n=105 | 35 | 12 | – | 50 | 8 | – | 85 | 20 | – |
| Общая выживаемость, % | | | | | | | | | |
| 2 года | 100 | 100 | – | 96 | 100 | 0,576 | 97,6 | 100 | 0,501 |
| Выживаемость без прогрессирования, % | | | | | | | | | |
| 2 года | 82,9 | 91,7 | 0,451 | 76 | 100 | 0,163 | 78,8 | 95 | 0,113 |
| Безрецидивная выживаемость, % | | | | | | | | | |
| ИА | нет | да | р | нет | да | р | нет | да | р |
| n=91 | 31 | 10 | – | 42 | 8 | – | 73 | 18 | – |
| 2 года | 93,5 | 100 | 0,347 | 90,5 | 100 | 0,385 | 91,8 | 100 | 0,181 |
| Терапия рецидива | ЛХ | | | НХЛ | | | В-клеточные лимфомы | | |
| ИА | нет | да | р | нет | да | р | нет | да | р |
| n=60 | 25 | 6 | – | 19 | 10 | – | 44 | 16 | – |
| Общая выживаемость, % | | | | | | | | | |
| 2 года | 96 | 66,7 | 0,043 | 94,7 | 90 | 0,929 | 95,5 | 81,3 | 0,099 |
| Выживаемость без прогрессирования, % | | | | | | | | | |
| 2 года | 64 | 33,3 | 0,036 | 57,9 | 50 | 0,841 | 61,4 | 43,8 | 0,376 |
| Безрецидивная выживаемость, % | | | | | | | | | |
| ИА | нет | да | р | нет | да | р | нет | да | р |
| n=37 | 18 | 3 | – | 10 | 6 | – | 28 | 9 | – |
| 2 года | 83,3 | 66,7 | 0,177 | 80 | 83,3 | 0,81 | 82,1 | 77,8 | 0,799 |

В результате анализа выявлено, что общая выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА и без ИА, получающих первичную противоопухолевую терапию, в течение 2 лет значимо не различается: 100% против 97,6% ($p=0,501$) (рисунок 38).

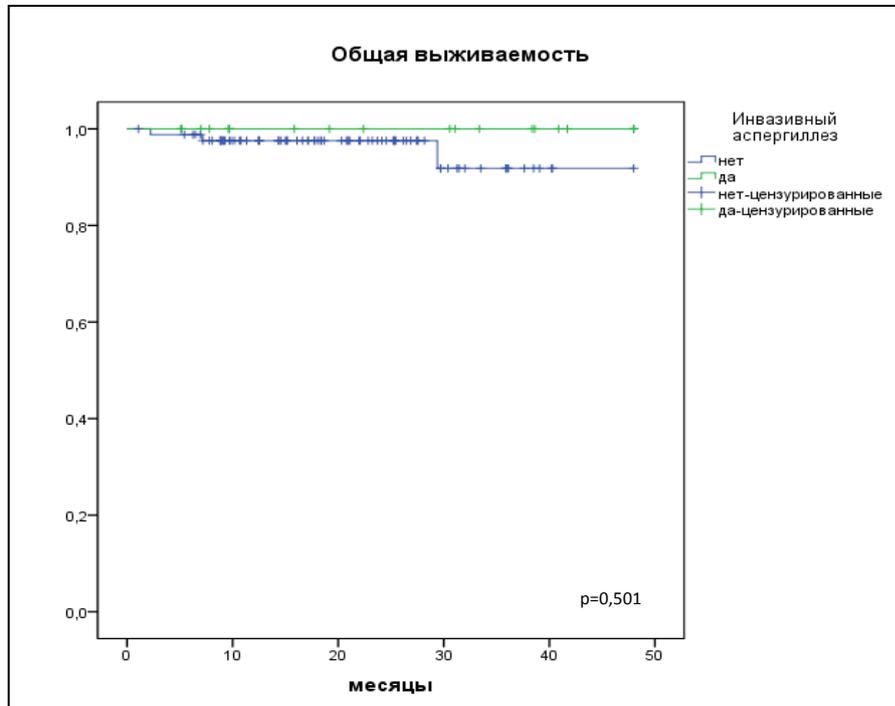


Рисунок 38 – Общая выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА и без ИА при проведении первичной противоопухолевой терапии.

При проведении первичной терапии в группах ЛХ и НХЛ инвазивный аспергиллез также не ухудшал общую выживаемость. В группе ЛХ общая 2-х летняя выживаемость у больных с ИА и без ИА одинаковая – 100%, в группе НХЛ статистически незначимо различается: 100% с ИА и 96% без ИА ($p=0,576$). В объединенной группе В-клеточных лимфом на фоне первичной терапии выживаемость без прогрессирования в течение 2-х лет (95% против 78,8%, $p=0,113$) и безрецидивная выживаемость в течение 2-х лет (100% против 91,8%, $p=0,181$) независимо от ИА значимо не различалась (рисунки 39, 40).

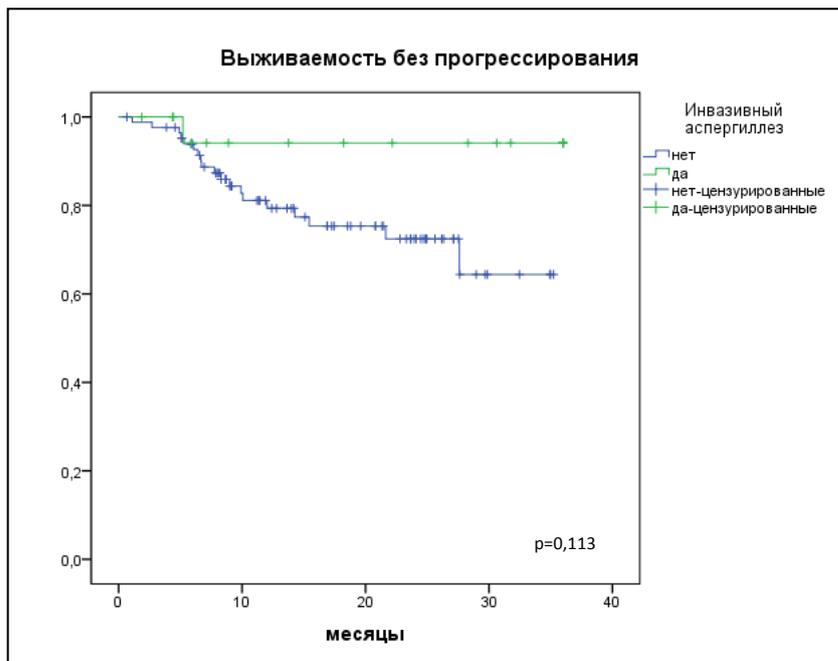


Рисунок 39 – Выживаемость без прогрессирования больных В-клеточными лимфомами с ИА и без ИА при проведении первичной противоопухолевой терапии.

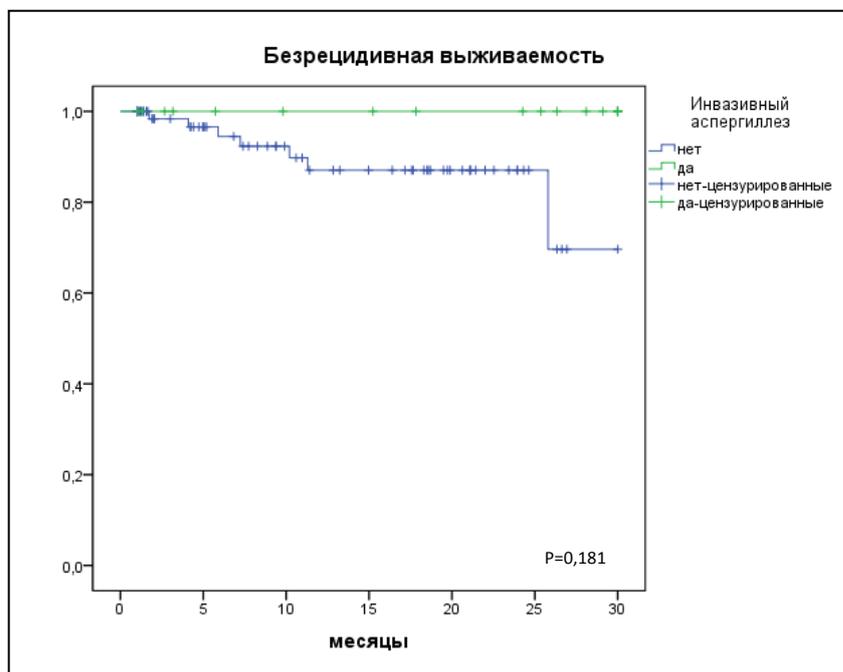


Рисунок 40 – Безрецидивная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА и без ИА при проведении первичной противоопухолевой терапии.

В группах ЛХ и НХЛ также наличие ИА при первичной терапии не влияет на прогноз выживаемости без прогрессирования и безрецидивной выживаемости в течение 2-х лет ($p>0,05$). Всего в группе больных первичной терапии умерло 3 больных, из них 2 больных – от двусторонней бактериальной пневмонии, 1 больной – от кровоизлияния в ствол головного мозга.

При анализе результатов лечения больных В-клеточными лимфомами и группы больных НХЛ, получающих противорецидивную терапию, выявлено, что ИА не оказывает влияния на общую выживаемость (81,3% против 95,5%, $p=0,099$; 90% против 94,7%, $p=0,929$), выживаемость без прогрессирования (В-клеточные лимфомы: 43,8% против 61,4%, $p=0,376$; НХЛ: 50% против 57,9%, $p=0,841$) и безрецидивную выживаемость в течение 2-х лет (В-клеточные лимфомы: 77,8% против 82,1%, $p=0,799$; НХЛ: 83,3% против 80%, $p=0,81$) (рисунки 41-43). Всего в группе больных противорецидивной терапии умерло 5 больных, из них 4 больных от сепсиса и полиорганной недостаточности, 1 больной – от прогрессирования лимфомы.

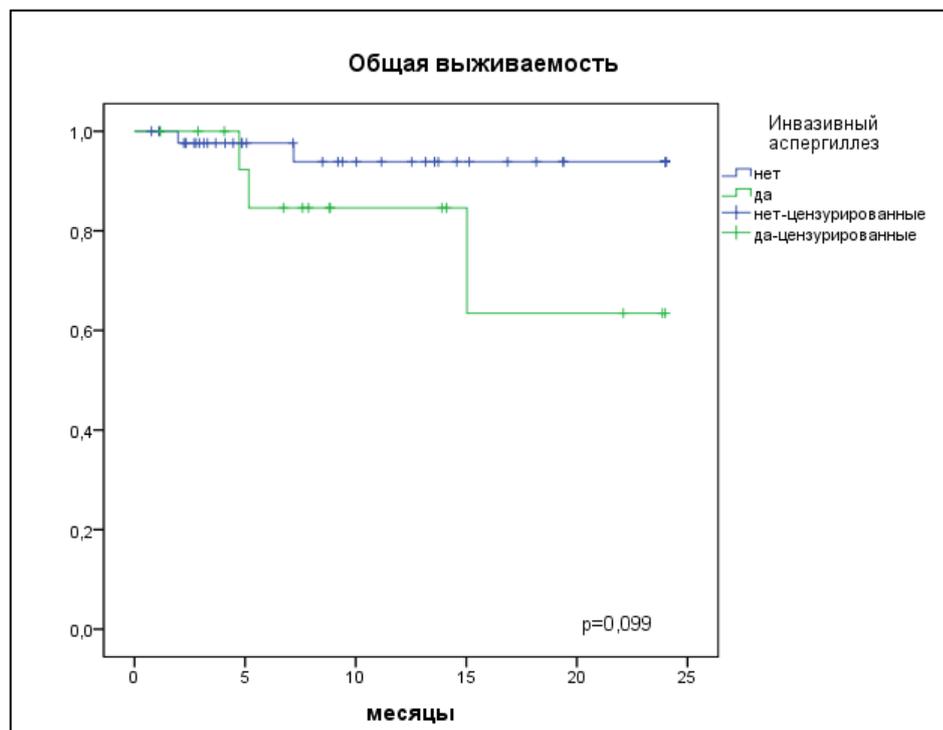


Рисунок 41 – Общая выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА и без ИА при проведении противорецидивной терапии.

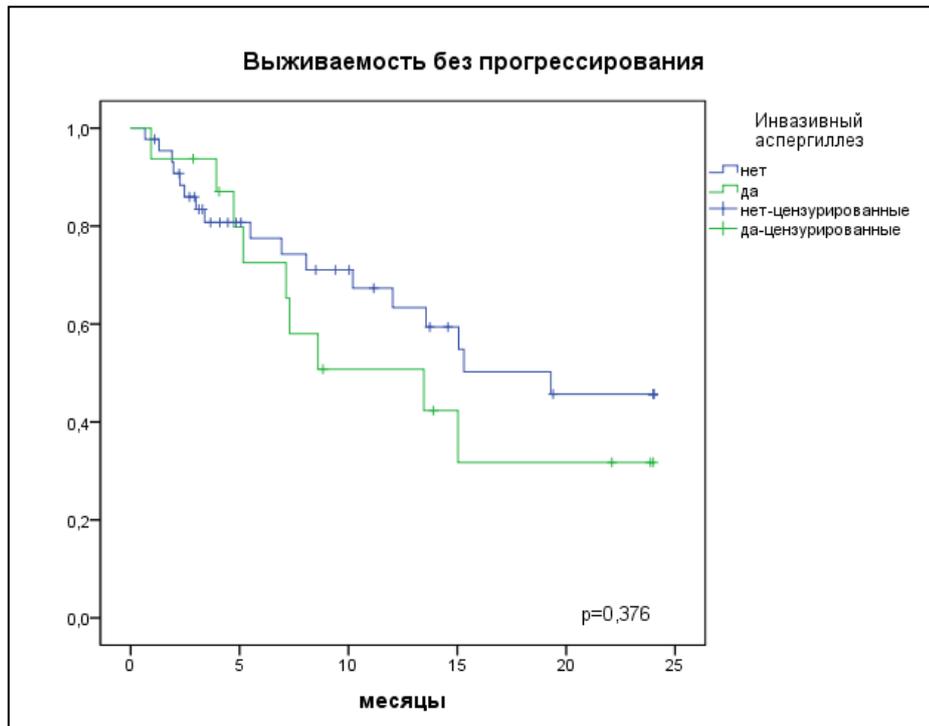


Рисунок 42 – Выживаемость без прогрессирования больных В-клеточными лимфомами с ИА и без ИА при проведении противорецидивной терапии.

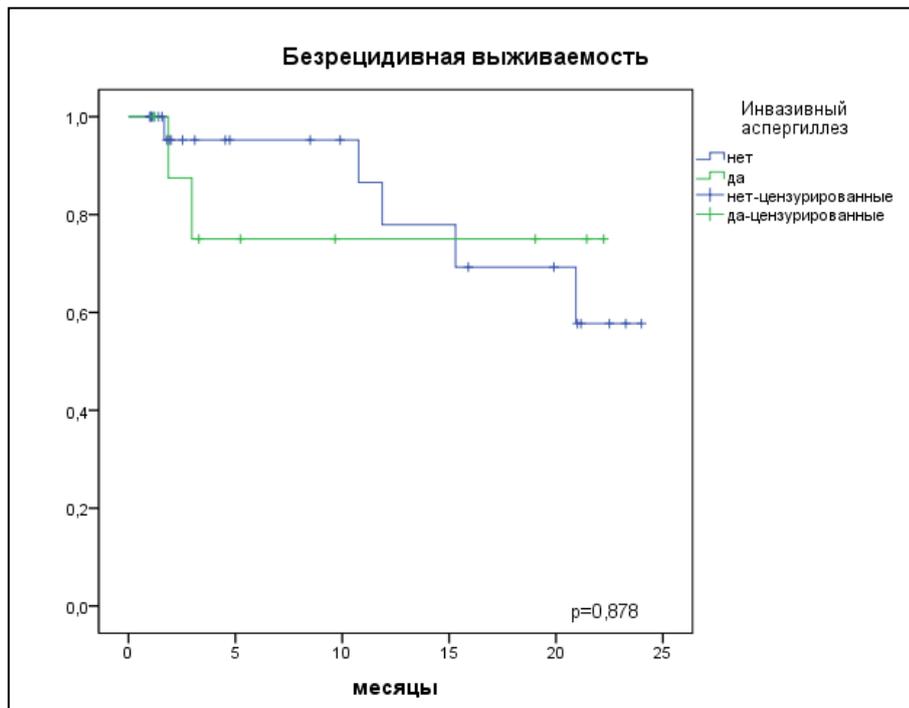


Рисунок 43 – Безрецидивная выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА и без ИА при проведении противорецидивной терапии.

Однако обнаружено, что ИА ухудшает общую выживаемость (66,7% против 96%, $p=0,043$) и выживаемость без прогрессирования в течение 2-х лет (33,3% против 64%, $p=0,036$) в группе больных ЛХ, получающих противорецидивную терапию. При этом, в случае достижения ремиссии основного заболевания, ИА не ухудшает прогноз выживания без рецидива в течение 2-х летнего периода (66,7% против 83,3%, $p=0,177$) (рисунки 44-46). В данной группе больных умерли 2 больных от сепсиса и полиорганной недостаточности, у которых было первично резистентное течение лимфомы Ходжкина и в анамнезе проведено 5 линий противоопухолевой терапии.

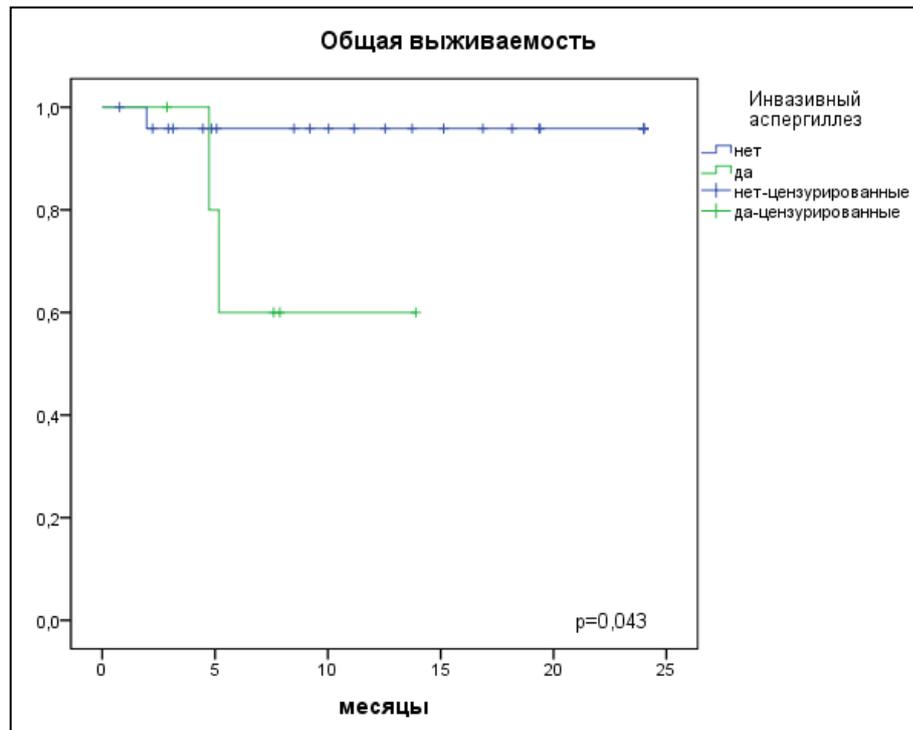


Рисунок 44 – Общая выживаемость больных ЛХ с ИА и без ИА при проведении противорецидивной терапии.

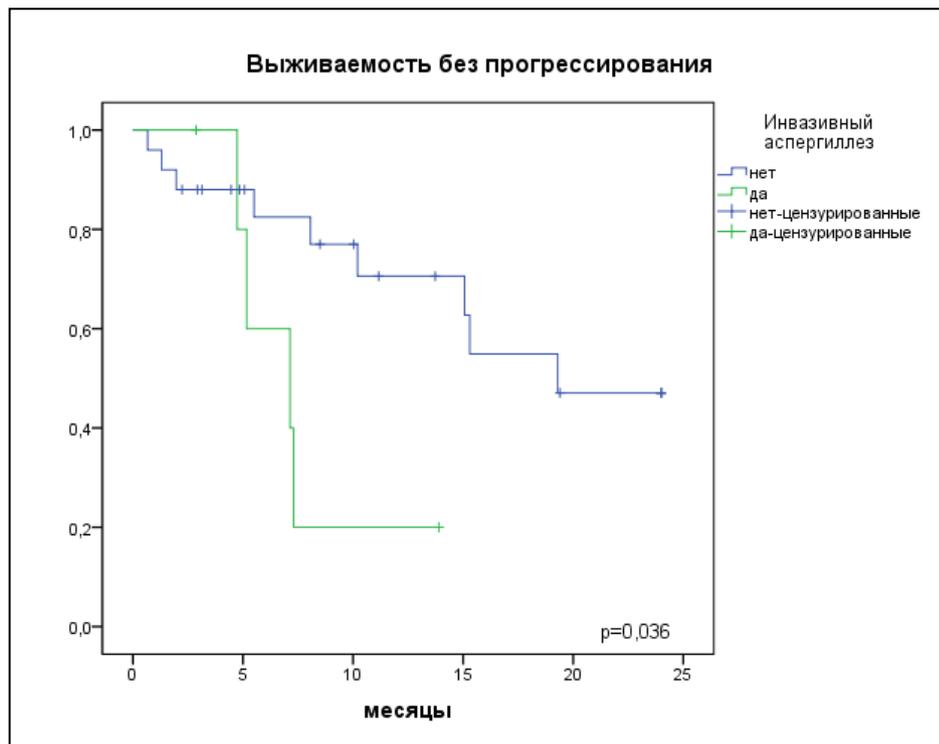


Рисунок 45 – Выживаемость без прогрессирования больных ЛХ с ИА и без ИА при проведении противорецидивной терапии.

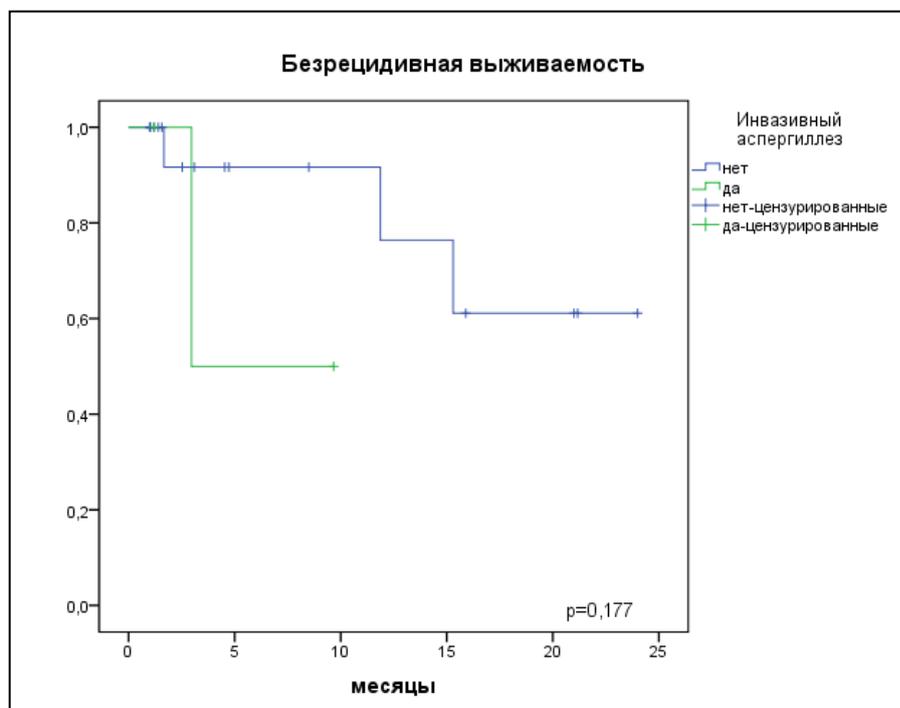


Рисунок 46 – Безрецидивная выживаемость больных ЛХ с ИА и без ИА при проведении противорецидивной терапии.

В результате исследования определено, что ИА не влияет на основные результаты лечения В-клеточных лимфом как первичной терапии, так и терапии рецидива. Выявленное различие в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группе ЛХ при проведении противорецидивной терапии, наиболее вероятно, связано с предпочтительностью больных. При анализе данной группы было выявлено, что в группе ЛХ с ИА 67% (4/6) больным в анамнезе проведено более 3 линий противоопухолевой терапии, в то время как в группе ЛХ без ИА 68% (17/25) больных получили только 2 линии терапии. Однако учитывая малочисленность группы (n=37), полученный результат требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

3.2.4 Клиническое наблюдение больного лимфомой Ходжкина с инвазивным аспергиллезом

Больная Р., 21 год, обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в ноябре 2013 года с жалобами на общую слабость, выраженную ночную потливость и периодические эпизоды повышения температуры тела до 38,0° С. Ранее, в конце октября 2013 года, больная была обследована в клинике ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. По данным КТ органов грудной клетки было выявлено новообразование в переднем средостении, сдавливающее верхнюю полую вену, размерами 58×80×81 мм и увеличенные паракаваальные лимфатические узлы.

В результате биопсии и гистологического и иммуногистохимического анализов новообразования средостения была диагностирована классическая лимфома Ходжкина. Был установлен диагноз: лимфома Ходжкина, классическая, вариант с нодулярным склерозом 1 степени, CD20(+), IIВЕ стадия (поражение лимфатических узлов средостения и надключичных лимфоузлов справа с вовлечением правого легкого, гидроторакс справа) (рисунок 47).

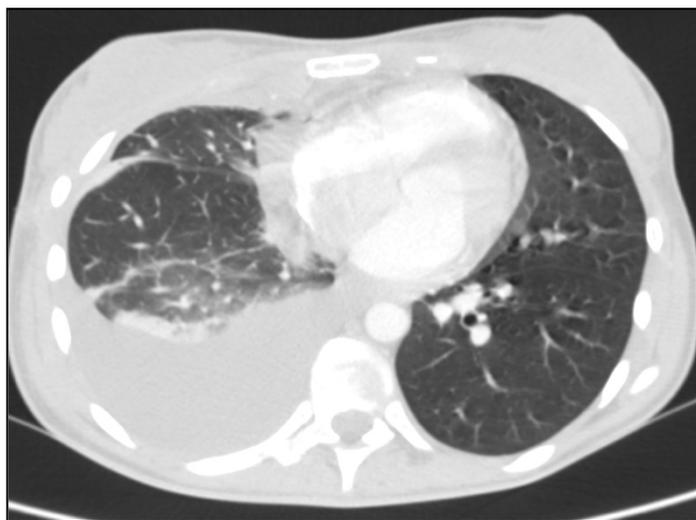


Рисунок 47 – КТ органов грудной клетки больной лимфомой Ходжкина до начала противоопухолевой терапии.

С начала декабря 2013 года была начата противоопухолевая терапия по схеме «BEACOPPesc». С 11.12.2013 проведено 5 циклов ПХТ по схеме «BEACOPPesc», пятый – с 03.03.2014. В результате 5 циклов ПХТ была достигнута частичная редукция всех представительства лимфомы более чем на 75%.

В конце марта 2014 года больная поступила в плановом порядке на 6-й цикл ПХТ по схеме «BEACOPPesc», предъявляла жалобы на общую слабость, кашель с выделением мокроты желтого цвета в течение последних 4 дней без повышения температуры тела.

При осмотре была выявлена повышенная температура тела 38° С, АД 100/75 мм рт. ст., ЧСС 96 ударов в минуту. При аускультации дыхание над всей поверхностью легких было жёстким, ослабленным справа в нижних отделах. Диурез соответствовал вводимой жидкости. По данным клинического анализа крови клеточный состав крови был удовлетворительным. При проведении КТ грудной клетки в левом легком выявлено множество сливающихся участков инфильтрации интерстициального типа, в правом легком – немногочисленные фокусы инфильтрации (рисунок 48).

В течение 24 часов после выявления двусторонней пневмонии была выполнена ФБС с забором БАЛ. По результатам исследования БАЛ тест на галактоманнан был положительным (ИОП=1,53), микроскопия – грибы

не обнаружены, при посеве – обильный рост *Pseudomonas aeruginosa*, при ПЦР-диагностике БАЛ обнаружен вирус герпеса человека 6-го типа (HHV 6).

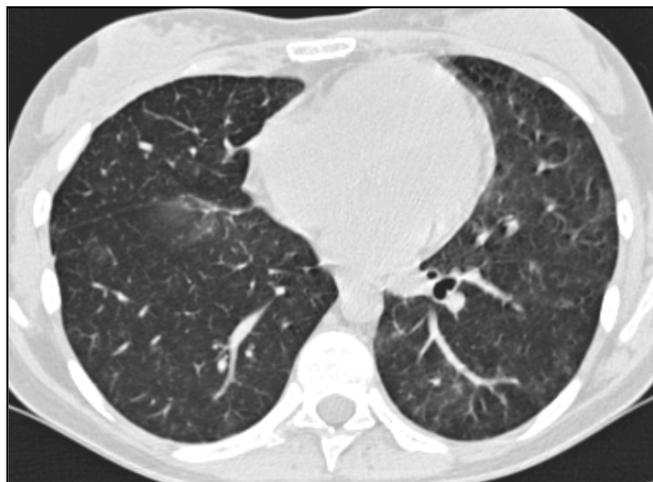


Рисунок 48 – КТ органов грудной клетки больной лимфомой Ходжкина на момент развития лихорадки (25.03.2014), 23 день ПХТ.

На основании результатов исследований и в соответствии с критериями EORTC/MSG, 2008 у больной диагностировали инвазивный аспергиллез легких «вероятный», двустороннюю пневмонию смешанной этиологии – бактериальную и вирусную.

Была назначена антимикотическая терапия в стандартной дозировке: вориконазол 800 мг в первые сутки, затем – 400 мг/сутки, а также антибактериальная (меропенем, ко-тримоксазол, тигециклин) и противовирусная (ганцикловир) терапия. Несмотря на проводимую терапию, общее состояние больной ухудшалось, оставались ежедневные подъемы температуры тела выше 38° С, усилилась одышка, развилась цитопения (агранулоцитоз и анемия тяжелой степени). Общая продолжительность приема вориконазола составила 10 дней.

По данным контрольной КТ органов грудной клетки (03.04.2014) обнаружена практически тотальная инфильтрация интерстициального характера всей ткани левого легкого, в правом легком оставалось диффузное снижение пневматизации ткани по типу «матового стекла» (рисунок 49).

В связи с прогрессированием двусторонней пневмонии антимикотическая терапия была скорректирована: вместо вориконазола назначен липидный

комплекс амфотерицина В в дозе 5 мг/кг в сутки, также скорректирована антибактериальная терапия (дорипенем, левофлоксацин). Высокие подъемы температуры тела прекратились.



Рисунок 49 – КТ органов грудной клетки 03.04.2014, 32 день ПХТ.

Однако в течение нескольких дней общее состояние больной прогрессивно ухудшалось, дыхательная недостаточность усилилась до 2 степени, в связи с чем в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии больной была начата искусственная вентиляция легких. По данным контрольной КТ органов грудной клетки (07.04.2014) отмечалось дальнейшее прогрессирование изменений в легких: тотальная инфильтрация левого легкого, увеличение площади участков инфильтрации и интенсивности зон уплотнения лёгочной ткани правого легкого (рисунок 50).



Рисунок 50 – КТ органов грудной клетки 07.04.2014 г., 36 день ПХТ.

При посеве мокроты выделен полирезистентный штамм *Staphylococcus haemolyticus* и повторный высев *Pseudomonas aeruginosa*, роста грибов не получено.

К антимикотической терапии липидным комплексом амфотерицина В был добавлен анидулафунгин в нагрузочной дозе 200 мг в первые сутки лечения и далее по 100 мг ежедневно в течение 8 дней. В соответствии с чувствительностью штаммов микроорганизмов к антибиотикам к терапии был добавлен линезолид и полимиксин В. Тяжелое течение пневмонии осложнилось развитием левостороннего спонтанного пневмоторакса. При дренировании левой плевральной полости была взята жидкость на посев – получен рост *Aspergillus fumigatus*. Таким образом, был диагностирован «доказанный» ИА легких. Общая продолжительность лечения липидным комплексом амфотерицина В составила 14 дней. В результате комбинированной антимикотической, антибактериальной и противовирусной терапии общее состояние больной улучшилось, через 8 дней больная была экстубирована и в дальнейшем переведена на отделение.

По данным контрольной КТ органов грудной клетки (22.04.2014) отмечалась значительная положительная динамика – тотальная инфильтрация левого легкого практически полностью разрешилась, оставалось диффузное уплотнение в виде «матового стекла» в верхушке левого легкого, в правом легком – полное разрешение инфильтративных изменений (рисунок 51).

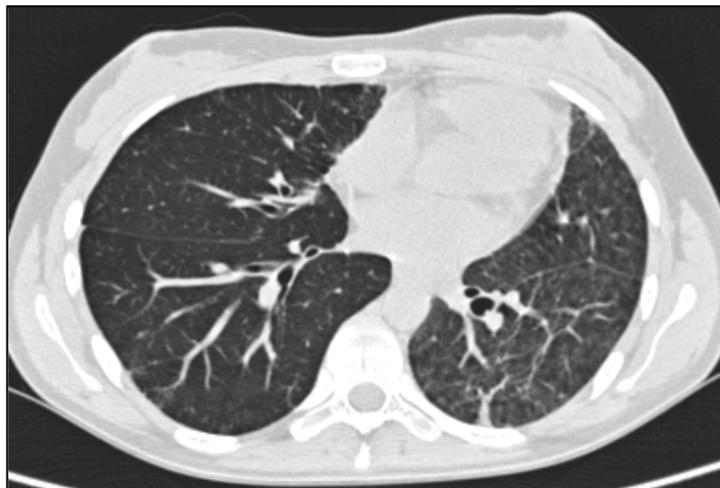


Рисунок 51 – КТ органов грудной клетки 22.04.2014 г., 51 день ПХТ.

Больной повторно проведена ФБС с забором БАЛ для повторной микроскопии, посева и выполнения теста на галактоманнан. При микроскопии и посеве БАЛ микромицеты не выявили, однако результат теста на галактоманнан оставался положительным (индекс оптической плотности (ИОП)=2,2).

Было принято решение продолжить терапию вориконазолом по 200 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев. В сентябре 2014 года достигнуто полное разрешение инвазивного аспергиллеза легких, терапия вориконазолом завершена. По данным контрольного обследования зарегистрирована полная ремиссия лимфомы Ходжкина, по данным ПЭТ-КТ выявлен полный метаболический ответ.

К началу 2018 года у больной сохранялась полная ремиссия основного заболевания, по данным компьютерной томографии в апреле 2018 года признаков прогрессирования лимфомы и рецидива ИА легких не выявлено (рисунок 52).



Рисунок 52 – КТ органов грудной клетки 13.04.2018 г. Полная ремиссия.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка и применение современных методов лечения больных В-клеточными лимфомами в последние два десятилетия позволили улучшить показатели общей, безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Однако интенсификация режимов цитотоксической химиотерапии, более широкое применение методов высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, новых таргетных препаратов неизбежно привели к повышению токсичности и риска инфекционных осложнений. Не так давно среди инвазивных микозов у онкогематологических больных на фоне противоопухолевой терапии превалировал инвазивный кандидоз, вызванный преимущественно *Candida albicans*. С началом антифунгальной профилактики флуконазолом с конца 1990-х годов на первое место среди инвазивных микозов выступили плесневые инфекции, а также кандидоз, вызванный возбудителями *Candida non-albicans*, которые приобрели резистентность к флуконазолу. На сегодняшний день заболеваемость именно инвазивным аспергиллезом на фоне противоопухолевой терапии у больных злокачественными новообразованиями лидирует среди всех инвазивных микозов.

Как известно, лимфомы относятся к группе среднего риска развития инвазивных микозов, однако в последние годы отмечается рост заболеваемости и в этой группе больных. По данным литературы, частота ИА у больных лимфопролиферативными заболеваниями в период с 2005 по 2015 годы составила от 0,5% до 10,8%, при этом в группе больных ЛХ – 0,3-1,2%, а в группе НХЛ – 1,6-4,3% [138, 195, 198]. По данным проведенного исследования, частота инвазивного аспергиллеза («вероятного» и «доказанного») у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии составила 4,98%, в группе ЛХ – 5,59%, в группе НХЛ – 4,49%. При сравнении данных по ИА

у больных В-клеточными лимфомами в итальянском исследовании «SEIFEM-2004», которое проводилось в период с 1999 по 2003 годы, частота ИА у ЛХ и НХЛ была ниже, чем в настоящем исследовании (0,7% против 5,59%; 1,6% против 4,49%) [195]. Вероятно, такая разница в полученных данных обусловлена усовершенствованием методов лечения и более агрессивным подходом к лечению В-клеточных лимфом, а также усовершенствованием диагностики ИА.

При лечении больных резистентными ЛХ и НХЛ частота ИА, по данным К. Такаока et al., составила 2,3%, в данном исследовании – 7,14%, значимых различий между группой первичной химиотерапии и терапии рецидива В-клеточных лимфом не выявлено. Нами были выявлены у больных НХЛ значимые различия в частоте ИА между группами, получающими первичную и противорецидивную терапию: 2,88% против 10,23% ($p=0,004$). Это, наиболее вероятно, обусловлено предпочтением больных, применением интенсивной полихимиотерапии во второй и последующих линиях терапии НХЛ с использованием метода высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при лечении рецидива заболевания.

Частота ИА у больных В-клеточными лимфомами после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток настоящего исследования составила 2,86%, что совпадает с данными мировой литературы – от 3% до 8% [105, 126, 139, 167]. Поскольку частота ИА изучалась у категории больных В-клеточными лимфомами, проходивших лечение только в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2017 годы, было изучено изменение частоты ИА по годам. Наибольший пик развития ИА был достигнут в 2015 году (9,52%) и был значимо выше, чем в другие годы ($p<0,001$). Полученные данные можно объяснить проведением реконструкции отделения в 2015 году, что подтверждает известный фактор риска развития ИА – ремонт в жилых и больничных помещениях.

Учитывая сложность подтверждения диагноза ИА с помощью выявления мицелия гриба в гистологических препаратах пораженных тканей при

выполнении биопсии или в результате получения культуры гриба при посеве стерильной жидкости (СМЖ, плевральная жидкость), диагностика ИА у больных злокачественными новообразованиями на сегодняшний день основывается на совокупности клинических, рентгенологических, лабораторных и морфологических методов исследования у больных, имеющих факторы риска развития этого инфекционного осложнения [112, 127]. По некоторым данным международных клинических исследований обнаружено, что факторами риска развития инвазивных микозов у больных лимфопролиферативными заболеваниями при мультивариантном анализе являются: агранулоцитоз, распространенность, статус заболевания, а также проведение двух и более линий полихимиотерапии [92, 93, 138, 181]. В исследовании L. Gil et al. показана роль применения флударабина и ритуксимаба при первичной терапии в развитии ИА после проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [126]. По данным проведенного исследования подтверждены такие факторы риска, как агранулоцитоз на момент диагностики ИА и в предшествующие 60 дней ($p=0,000$; $p=0,006$), рецидив лимфомы у больных В-клеточными лимфомами ($p=0,005$), проведение двух и более линий полихимиотерапии в группе НХЛ ($p=0,032$), также выявлены новые факторы риска – проведение лучевой терапии на область средостения в анамнезе ($p=0,041$) и наличие В-симптомов в дебюте заболевания ($p=0,035$). Роль ритуксимаба и флударабина в данном исследовании не доказана. Также не установлены роль и длительность терапии глюкокортикостероидами как известный фактор риска развития ИА, поскольку больные В-клеточными лимфомами по дизайну исследования «случай-контроль» были подобраны по методу лечения.

Наиболее часто при ИА поражаются легкие, что описано в разных клинических исследованиях как в общей популяции онкогематологических больных, так и у больных лимфопролиферативными заболеваниями [91, 93, 126]. При исследовании группы В-клеточных лимфом поражение легких ИА было выявлено в 100% случаев, также отмечалось сочетание поражения легких и других органов и тканей у 1,69% больных ЛХ и у 4,48% больных НХЛ.

Клинические признаки ИА неспецифичны, что тоже затрудняет диагностику данного инфекционного осложнения. В одноцентровом ретроспективном исследовании М.С. Tisi et al., включающем больных с хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой, ЛХ и НХЛ, среди клинических проявлений ИА более, чем у половины больных диагностировались лихорадка, резистентная к антибиотикам широкого спектра действия, кашель и признаки дыхательной недостаточности, поражение легких было выявлено у 76% больных [137]. В результате нашего анализа в группе В-клеточных лимфом лихорадка была диагностирована у 79,6% больных, кашель и дыхательная недостаточность у 59,3% и 39% больных соответственно. У некоторых больных В-клеточными лимфомами отсутствие высокой лихорадки может быть связано с приемом высоких доз ГКС в составе ПХТ [199]. Как клинические, так и рентгенологические признаки, выявляемые при компьютерной томографии легких, не имеют специфических признаков грибкового поражения: очаговые, инфильтративные изменения, схожие с поражением легких бактериальной инфекцией. Ранние (симптом «ореола») и поздние КТ-признаки (симптом «серпа») инвазивного аспергиллеза легких встречаются редко и являются лишь косвенным свидетельством инвазивного микоза. В проведенном исследовании по данным КТ легких у больных В-клеточными лимфомами чаще всего определялись очаги и инфильтраты (71,05% и 66,96% соответственно), лишь в единичных случаях симптом «ореола» или «серпа» (7,47% и 7,27% соответственно).

По нашим данным, определение уровня галактоманна в сыворотке крови, БАЛ или СМЖ выполнялось у 96,83% больных, причем у 83,6% тест был положительным. Как известно, чувствительность теста на галактоманнан более 70%, а специфичность достигает 89% [159]. В сравнении с исследованием М.С. Tisi et al. положительный тест на галактоманнан в сыворотке крови был получен у 55% больных, в БАЛ – лишь у 24%, однако в настоящем исследовании значения были выше – 39,75% и 62,96% соответственно. Вероятно, это обусловлено разным диагностическим значением индекса оптической плотности,

который в исследовании M.C. Tisi et al. считался положительным при значении выше 0,7 в крови и выше 1,5 в БАЛ, однако в настоящем исследовании диагностически значимым считали индекс выше 0,5 в сыворотке и выше 1,0 в БАЛ [137]. Несмотря на высокую диагностическую значимость серологического метода диагностики ИА, по данным R.E. Lewis et al., у 45% больных инвазивный аспергиллез был доказан по результатам аутопсии при отрицательных значениях теста на галактоманнан при жизни [91]. Диагноз доказанного ИА затруднителен и по настоящее время, поскольку требует инвазивного вмешательства для получения материала с очагом поражения. В исследованиях различных авторов диагноз «доказанного» ИА был установлен у небольшого числа онкогематологических больных – около 7% [8], также и по нашим данным – лишь у 6,35% больных.

Частота обнаружения *Aspergillus* spp. в БАЛ при выполнении микроскопии или посева среди онкогематологических больных не превышает 50%, однако эти методы позволяют установить диагноз ИА и начать своевременное лечение. У больных В-клеточными лимфомами по данным прямой микроскопии возбудитель был выделен у 15,7% больных, а при посеве БАЛ – у 33,3%.

Aspergillus fumigatus является наиболее часто встречающимся возбудителем ИА у онкогематологических больных [8, 93]. Изучая этиологию ИА в нашем исследовании, было выявлено, что у больных В-клеточными лимфомами одинаково часто встречается как *A. fumigatus* (40,8%), так и *A. niger* (38,8%), а на долю всех возбудителей *A. non-fumigatus* приходится более половины всех больных с ИА (69%). Известно, что у больных острыми лейкозами инвазивные микозы наиболее часто развиваются на фоне первого цикла ПХТ. Изучение сроков развития ИА у больных В-клеточными лимфомами показало, что наибольшее число случаев ИА приходится на первые 2 цикла ПХТ как при проведении первичной терапии, так и терапии рецидива – 43% против 41% случаев соответственно. Таким образом, полученные данные позволяют прогнозировать и устанавливать наиболее оптимальные сроки проведения

антимикотической профилактики у больных В-клеточными лимфомами с факторами риска на фоне проведения противоопухолевой терапии.

При изучении факторов, влияющих на эффективность лечения ИА, в настоящем исследовании была подтверждена роль фибробронхоскопии ($p=0,011$) и назначения вориконазола ($p=0,004$) для диагностики и лечения ИА, как ранее было описано в отечественном многоцентровом исследовании Н.Н. Клишко и др. у онкогематологических больных [8]. Полученные данные нашли отражение в результатах 24-недельной и годичной выживаемости больных В-клеточными лимфомами, показатели которой были значимо выше у больных, получавших лечение в период с 2014 по 2017 годы ($p=0,04$), нежели в период с 1998 по 2008 годы. Стартовая терапия ИА амфотерицином В в сравнении с вориконазолом показала отрицательное влияние на эффективность терапии ИА ($p=0,007$), что также, возможно, нашло отражение в более низких показателях выживаемости больных в период с 1998 по 2008 годы.

При изучении влияния ИА на результаты терапии В-клеточных лимфом, было выявлено, что ИА не оказывает влияния на показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и безрецидивной выживаемости. Наиболее вероятно, это связано с ранней диагностикой ИА и своевременным назначением эффективной антимикотической терапии, что позволяет продолжить проведение плановой противоопухолевой терапии без нарушения сроков между курсами химиотерапии. Влияние ИА на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования нашло отражение только в группе больных ЛХ, получающих противорецидивную терапию. Больные ЛХ с ИА отличались выраженной предлеченностью на момент развития ИА, однако, учитывая малочисленность группы, полученный результат требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика инвазивного аспергиллеза должна основываться на совокупности клинических, рентгенологических, лабораторных методов исследования у больных В-клеточными лимфомами, имеющих факторы риска развития этого инфекционного осложнения. Клинические и рентгенологические проявления ИА у больных В-клеточными лимфомами неспецифичны. Основной орган поражения – легкие, также может встречаться сочетанное поражение легких и других органов. Поэтому в случае возникновения лихорадки у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии обязательное выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки в первые 24 часа, а также фибробронхоскопии в течение 24 часов после выявления любых воспалительных изменений легких по данным компьютерной томографии с дальнейшим микологическим и серологическим исследованием БАЛ позволяют улучшить раннюю диагностику ИА.

Повышение эффективности лечения В-клеточных лимфом (лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом), осложненных инвазивным аспергиллезом при проведении противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, возможно при условии своевременной диагностики инвазивного аспергиллеза и назначения эффективных антимикотических препаратов. Важно, что диагноз инвазивного аспергиллеза больше не является противопоказанием к продолжению противоопухолевой лекарственной терапии при возможности назначения современных антимикотических препаратов, а главное, не ухудшает выживаемость больных В-клеточными лимфомами.

ВЫВОДЫ

1. Частота инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии составила 4,98%, у больных ЛХ – 5,59%, у больных НХЛ – 4,49%. В группе больных НХЛ инвазивный аспергиллез развивался достоверно чаще при лечении рецидива и резистентных форм заболевания, чем на этапе первичной терапии: 10,23% против 2,88% ($p=0,004$). Частота инвазивного аспергиллеза после ВДХТ с аутоТГСК у больных В-клеточными лимфомами составила 2,86%, в группах ЛХ и НХЛ значимо не различалась: 2,35% против 3,33% соответственно ($p>0,05$).
2. Возбудители инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами: *A. fumigatus* (40,8%), *A. niger* (38,8%), *A. flavus* (14,3%), *A. ustus* (4,1%), *A. nidulans* (2%). У 16,7% больных были зарегистрированы одновременно 2 возбудителя инвазивного аспергиллеза.
3. Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами: В-симптомы, рецидив основного заболевания, сопутствующая патология легких и почек, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе, лучевая терапия на область средостения в анамнезе, наличие агранулоцитоза в период диагностики инвазивного аспергиллеза и в предшествующие 60 дней. В группе больных ЛХ дополнительный фактор риска – сопутствующая вирусная инфекция, в группе больных НХЛ – проведение 2-х и более линий химиотерапии.
4. Клинические и рентгенологические проявления инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами неспецифичны и обусловлены локализацией инфекционного процесса. Основной орган поражения – легкие (100%). Сочетанное поражение легких и других органов было выявлено у 3,17% больных В-клеточными лимфомами. Тест на галактоманнан, прямая

микроскопия и посев биосубстратов были диагностически значимы у 83,6%, 15,7% и 33,3% больных соответственно.

5. У больных В-клеточными лимфомами, ЛХ и НХЛ 12- и 24-недельная выживаемость после установления диагноза инвазивный аспергиллез на фоне противоопухолевой терапии достоверно не отличалась и составила 84,9%, 88,1% и 82,1%; 81%, 83,1% и 79,1% соответственно. Выполнение фибробронхоскопии с целью диагностики инвазивного аспергиллеза значимо улучшает 12-, 24-недельную и годовую выживаемость у больных В-клеточными лимфомами с инвазивным аспергиллезом (88,1% против 64,7%, $p=0,011$; 83,5% против 64,7%, $p=0,039$; 78,9% против 52,9%, $p=0,010$ соответственно). Стартовая терапия инвазивного аспергиллеза вориконазолом также значимо улучшает 12-, 24-недельную и годовую выживаемость у больных В-клеточными лимфомами (92,6% против 71,1%, $p=0,004$; 90,1% против 64,4%, $p=0,001$; 82,7% против 62,2%, $p=0,010$ соответственно).
6. Инвазивный аспергиллез не влияет на общую выживаемость больных В-клеточными лимфомами как при первичной терапии (96,5% против 100%, $p=0,311$), так и при терапии рецидива (95,5% против 81,3%, $p=0,099$). Только у больных ЛХ, резистентной к противорецидивному лечению, инвазивный аспергиллез ухудшает общую выживаемость (96% против 66,7%, $p=0,043$) и выживаемость без прогрессирования (64% против 33,3%, $p=0,036$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клинические признаки ИА у больных В-клеточными лимфомами (лихорадка, кашель, дыхательная недостаточность) неспецифичны и значимо не различаются между группами ЛХ и НХЛ. В случае возникновения лихорадки у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии рекомендовано обязательное выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки в первые 24 часа, а также фибробронхоскопии при выявлении любых воспалительных изменений легких по данным компьютерной томографии с дальнейшим микологическим и серологическим исследованием БАЛ, что позволяет улучшить раннюю диагностику инвазивного аспергиллеза.
2. Препаратом выбора для лечения ИА у больных В-клеточными лимфомами является вориконазол.
3. Первичная профилактика развития инвазивного аспергиллеза рекомендована больным НХЛ, получающим противорецидивную противоопухолевую терапию.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение проблемы инвазивного аспергиллеза необходимо на большей выборке больных В-клеточными лимфомами для дальнейшего изучения этиологии, особенностей диагностики и выявления новых факторов риска развития инвазивного аспергиллеза, что позволит выделить группы больных В-клеточными лимфомами, нуждающихся в назначении первичной профилактики ИА на фоне противоопухолевой терапии. Необходимо дальнейшее изучение факторов, влияющих на выживаемость больных В-клеточными лимфомами и инвазивным аспергиллезом, а также причин влияния инвазивного аспергиллеза на выживаемость больных лимфомой Ходжкина, получающих противорецидивную терапию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------------|--|
| аллоТГСК | – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| аутоТГСК | – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| БАЛ | – бронхоальвеолярный лаваж |
| ВДХТ | – высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией |
| с аутоТГСК | гемопоэтических стволовых клеток |
| В/В | – внутривенно |
| ГКС | – глюкокортикостероиды |
| Г-КСФ | – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор |
| ГМ | – галактоманнан |
| ДБКЛ | – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома |
| ДИ | – доверительный интервал |
| ДН | – дыхательная недостаточность |
| ДНК | – дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ИА | – инвазивный аспергиллез |
| ИЛ-2 | – интерлейкин 2 |
| ИЛ-3 | – интерлейкин 3 |
| ИЛ-4 | – интерлейкин 4 |
| ИЛ-6 | – интерлейкин 6 |
| ИМ | – инвазивный микоз |
| иНХЛ | – индолентные неходжкинские лимфомы |
| ИОП | – индекс оптической плотности |
| ИФА | – иммуноферментный анализ |
| ИФН- γ | – интерферон-гамма |
| КМ | – костный мозг |
| КТ | – компьютерная томография |

| | |
|--------|---|
| ЛЗ | – лимфатические зоны |
| ЛТ | – лучевая терапия |
| ЛУ | – лимфатические узлы |
| ЛХ | – лимфома Ходжкина |
| ММ | – множественная миелома |
| МПИ | – международный прогностический индекс |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография |
| МТИ | – медиастинально-торакальный индекс |
| НГО | – Национальное гематологическое общество |
| НХЛ | – неходжкинские лимфомы |
| ОШ | – отношение шансов |
| П/К | – подкожно |
| ПК/МЛ | – пикограмм в 1 миллилитре |
| ППН | – придаточные пазухи носа |
| ПХТ | – противоопухолевая химиотерапия |
| ПЦР | – полимеразная цепная реакция |
| ПЭТ-КТ | – позиционно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией |
| СМЖ | – спинномозговая жидкость |
| СОЭ | – скорость оседания эритроцитов |
| УЗИ | – ультразвуковое исследование |
| ФБС | – фибробронхоскопия |
| ФЛ | – фолликулярная лимфома |
| ФНО | – фактор некроза опухоли |
| ФР | – факторы риска |
| ХЛЛ | – хронический лимфолейкоз |
| ХОБЛ | – хроническая обструктивная болезнь легких |
| ЦНС | – центральная нервная система |
| ФР | – факторы риска |
| ЭКГ | – электрокардиография |

| | |
|----------------|---|
| ЭЛО | – экстралимфатический орган |
| ЭхоКГ | – эхокардиография |
| A-AVD | – A – адцетрис, A – доксорубицин, B – блеомицин, V – винбластин, D – дакарбазин |
| ABC | – Activated B-Cell |
| ABVD | – A – доксорубицин, B – блеомицин, V – винбластин, D – дакарбазин |
| ANOVA | – (ANalysis Of Variance) – однофакторный дисперсионный анализ |
| BEACOPP | – B – блеомицин, E – этопозид, A (Adriamycin) – доксорубицин, C – циклофосфан, O – винкристин, P – преднизолон, P – прокарбазин |
| BEACOPPesc | – B – блеомицин, E – этопозид, A (Adriamycin) – доксорубицин, C – циклофосфан, O – винкристин, P – преднизолон, P – прокарбазин, esc – эскалированный |
| BEAM | – B (BCNU) – кармустин, E – этопозид, A (Ara-C) – цитарабин, M – мелфалан |
| B-R | – B – бендамустин, R – ритуксимаб |
| CAR | – chimeric antigen receptor |
| CEPP | – C – циклофосфамид, E – этопозид, P – прокарбазин, P – преднизолон, R – ритуксимаб |
| CHOP | – C – циклофосфамид, H (Hydroxycarbonyl) – доксорубицин, O (Oncovin) – винкристин, P – преднизолон |
| CHOP-R | – C – циклофосфамид, H (Hydroxycarbonyl) – доксорубицин, O (Oncovin) – винкристин, P – преднизолон, R – ритуксимаб |
| CODOX-M-R/IVAC | – C – циклофосфамид, O – винкристин, DOX доксорубицин, M – метотрексат, R – ритуксимаб / I – ифосфамид, V – вепезид, Ara-C – цитарабин |
| DE | – double-expressor |
| DH | – double-hit |

- DHAP – D – дексаметазон, HA (High-dose Ara-C) – высокодозный цитарабин, P – цисплатин
- DGHO – (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) – Немецкое национальное общество гематологов и онкологов
- FDA – Food and Drug Administration
- ECIL-6 – European Conference on Infections in Leukemia -6
- ECOG – (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная кооперативная онкологическая группа
- EORTC – (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
– Европейская организация по исследованию и лечению рака
- EORTC/GELA – (European Organization for Research and Treatment of Cancer / Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adult) – Европейская организация по изучению и лечению рака/
Группа по изучению лимфом у взрослых
- EORTC/MSG – (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) – Европейская организация по изучению и лечению рака/группа исследования микозов
- EPOCH-R – E – этопозид, P – преднизолон, O (Oncovin) – винкристин, C – циклофосфан, H (Hydroxydaunorubicin) – доксорубин, R – ритуксимаб
- ESCMID – European Society Clinical Microbiologist and Infection Disease
– Европейское сообщество инфекционистов и клинических микробиологов
- ESHAP – E – этопозид, S – солумедрол, HA (High-dose Ara-C) – высокодозный цитарабин, P – цисплатин
- GCB – Germinal Center B-Cell
- GDP – G – гемцитабин, D – дексаметазон, P – цисплатин

| | |
|------------------------|---|
| GemOx | – Gem – гемцитабин, Oх – оксалиплатин |
| GHSG | – German Hodgkin’s lymphoma Study Group – Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина |
| Hyper-CVAD-R/MxAra | – С – циклофосфан, V – винкристин, A (Adriamycin) – доксорубицин, D – дексаметазон, R – ритуксимаб / Mx – метотрексат, Ara – цитарабин |
| ICE | – I – ифосфамид, C – карбоплатин, E – этопозид |
| IGEV | – I – ифосфамид, GE – гемцитабин, V – винорельбин |
| IPI | – International Prognostic Index |
| IPS | – International Prognostic Score |
| LFD | – Lateral flow device |
| MINE | – M – месна, I – ифосфамид, N – новантрон, E – этопозид |
| miniBEAM– R – B (BCNU) | – кармустин, E – этопозид, A (Ara-C) – цитарабин, M – мелфалан, R – ритуксимаб |
| MMAE | – MM – монометил, A – ауристатин E |
| MOPP | – M – мустарген, O – онковин, P – прокарбазин, P – преднизолон |
| NCCN | – National Comprehensive Cancer Network – Американское сообщество онкологов |
| PAS | – Periodic Acid Schiff |
| PEPC | – P – прокарбазин, E – этопозид, P – преднизолон, C – циклофосфамид |
| TH | – triple-hit |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградова, Ю.Н. Лучевая терапия в комбинированном лечении неходжкинских лимфом / Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвып. 2. – С. 44-48.
2. Воробьев, А.И. Гипертермия во внутренней клинике / А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант // Терапевт. арх. – 1981. – № 10. – С. 4-14.
3. Грибковые инфекции у больных с солидными опухолями и гемобластозами / Н.В. Дмитриева, А.З. Смолянская, Н.С. Багирова [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 92-93.
4. Демина, Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней / Е.А. Демина // Клин. онкогематология. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 114-118.
5. Значение лучевой терапии в многокомпонентном (иммунополихимиолучевом) лечении больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой: обзор литературы и собственные наблюдения / Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова, И.А. Шендерова [и др.] // Радиология – практика. – 2014. – № 2. – С. 37-46.
6. Игнатьева, С.М. Особенности определения галактоманнана в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже онкогематологических больных с инвазивным аспергиллезом. Собственные данные и обзор литературы / С.М. Игнатьева, В.А. Спиридонова, Т.С. Богомоловаидр // Проблемы мед. микологии. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 45-51.
7. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / М.О. Попова, Л.С. Зубаровская, Н.Н. Клишко [и др.] // Терапевт. арх. – 2012. – № 7. – С. 50-57.

8. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования / Н.Н. Клишко, О.В. Шадривова, С.Н. Хостелиди [и др.] // Онкогематология. – 2014. – № 2. – С. 13-19.
9. Клишко, Н.Н. Диагностика и лечение аспергиллеза: уч. пособие / Н.Н. Клишко, С.Н. Хостелиди. – СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2009. – 58 с.
10. Клишко, Н.Н. Диагностика и лечение внутрибольничного инвазивного аспергиллеза: уч. пособие / Н.Н. Клишко, С.Н. Хостелиди. – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. – 42 с.
11. Клишко, Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: рук. для врачей / Н.Н. Клишко. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
12. Клишко, Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: рук. для врачей / Н.Н. Клишко. – 3-е изд. перераб. и доп. – М.: Фармтек, 2017. – 272 с.
13. Конвенциональная и конформная лучевая терапия с модуляцией пучка по интенсивности и без таковой при лимфоме Ходжкина II стадии с поражениями выше диафрагмы / Ю.Н. Виноградова, Н.А. Воробьев, Е.И. Иванова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 70-77.
14. Криволапов, Ю.А. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика лимфомы Ходжкина / Ю.А. Криволапов // Практическая онкология. – 2007. – № 8. – С. 57-64.
15. Ларионова, В.Б. Инфекционные осложнения у первичных больных лимфомой Ходжкина. Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии 2009. Новые программы комбинированного лечения лимфомы Ходжкина / В.Б. Ларионова, Е.А. Демина, Ю.Е. Рябухина // Онкогематология. – 2007. – № 4. – С. 8-16.
16. Масчан, А.А. Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза / А.А. Масчан, Г.А. Клясова, А.В. Веселов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 133-170.

17. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток: прошлое, настоящее и будущее / М.С. Моталкина, С.А. Кулева, С.М. Алексеев [и др.] // *Вопр. онкологии.* – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 1013-1017.
18. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина, Б.Р. Гельфанда. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2009. – С. 100-142.
19. Первично-рефрактерные формы и рецидивы лимфомы Ходжкина с неблагоприятным прогнозом / А.А. Тарасенкова, Л.В. Филатова, Т.Ю. Семиглазова [и др.] // *Вопр. онкологии.* – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 101-109.
20. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 697 с.
21. Поддубная, И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний – Текст : электронный / И.В. Поддубная, В.Г. Савченко. – 2018. – URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/> (дата обращения: 20.11.2018).
22. Птушкин, В.В. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями / В.В. Птушкин, Н.С. Багирова // *Клиническая онкогематология* / под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – С. 507-528.
23. Роль бронхоскопии в диагностике инвазивного аспергиллеза легких у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / А.Г. Волкова, М.О. Попова, К.А. Екушев [и др.] // *РЖДГиО.* – 2015. – № 2. – С. 72-76.
24. Сбойчаков, В.Б. Медицинская микология: рук. для врачей / В.Б. Сбойчаков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
25. Сергеев, А.Ю. Грибковые инфекции: рук. для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: Изд-во Бином, 2003. – 439 с.

26. Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича / А.Н. Стуков, М.А. Бланк, Т.Ю. Семиглазова [и др.]; под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. – СПб.: Изд-во АНО «Вопросы онкологии», 2017. – 513 с.
27. Этиологические и клинические особенности инфекционных осложнений при гемобластозах / В.Н. Чеботкевич, В.В. Бурылев, Е.И. Кайтанджан [и др.] // Онкогематология. – 2010. – № 4. – С. 14-19.
28. A novel scoring system to predict the incidence of invasive fungal disease in salvage chemotherapies for malignant lymphoma / К. Такаока, Y. Nannya, A. Shinohara [et al.] // Ann. Hematol. – 2014. – Vol. 93, № 10. – P. 1637-1644.
29. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma / A. Forero-Torres, J.P. Leonard, A. Younes [et al.] // Br. J. Haematol. – 2009. – Vol. 146, № 2. – P. 171-179.
30. A prospective comparison of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary invasive aspergillosis in medical patients under intensive care: comparison with the diagnostic performance of galactomannan and of (1→3) - β -d-glucan chromogenic assay in serum samples / J. Acosta, M. Catalan, A. del Palacio-Peréz-Medel [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17, № 7. – P. 1053-1060.
31. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients / P.G. Pappas, J.H. Rex, J. Lee [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 634-643.
32. A systematic review of the accuracy of diagnostic test of serum galactomannan antigen detection for invasive aspergillosis / W.K. Sun, F. Zhang, X.Y. Xu [et al.] // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2010. – Vol. 33. – P. 758-765.
33. A systematic review of the fungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations / J.P. Barrett, K.A. Vardulaki, C. Conlon [et al.] // Clin. Ther. – 2003. – Vol. 25. – P. 1295-1320.

34. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials / B. Boll, H. Gorgen, M. Fuchs [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1522-1529.
35. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. / C. Viscoli, R. Herbrecht, H. Akan [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 64, № 6. – P. 1274-1281.
36. Analysis of Competing Risks of Causes of Death and their Variation Over Different Time Periods in Hodgkin's Disease / M. Provencio, P. Espana, C. Salas [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2008. – Vol. 14, № 16. – P. 5300-5305.
37. Anderson, J.B. Evolution of antifungal-drug resistance: mechanisms and pathogen fitness / J.B. Anderson // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 547e56.
38. Angioinvasive pulmonary aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation: clinical and high-resolution computed tomography findings in 12 cases / E.L. Gasparetto, C.A. Souza, P. Tazoniero [et al.] // *Brazilian J. Inf. Diseases* 116 es. – 2007. – Vol. 11. – P. 110-113.
39. Ansell, S.M. Hodgkin lymphoma: MOPP chemotherapy to PD-1 blockade and beyond / S.M. Ansell // *Am. J. Hematol.* – 2016. – Vol. 91, № 1. – P. 109-112.
40. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients – a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials / E.J. Bow, M. Laverdiere, N. Lussier [et al.] // *Cancer.* – 2002. – Vol. 94. – P. 3230-3236.
41. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles / J.W. van der Linden, A. Warris, P.E. Verweij [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 57. – P. 513e20.
42. *Aspergillus galactomannan* antigen assay in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis / S.Y. Park, S.O. Lee, S.H. Choi [et al.] // *J. Infect.* – 2010. – Vol. 61. – P. 492-498.
43. *Aspergillus galactomannan* enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid / B. Musher,

- D. Fredricks, W. Leisenring [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 5517-1522.
44. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and, 2000 / M. Ortega, M. Rovira, M. Almela [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2005. – Vol. 84, № 1. – P. 40-46.
45. b-d-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis / D.E. Karageorgopoulos, E.K. Vouloumanou, F. Ntziora [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52. – P. 750-770.
46. Beyond RCHOP: A blueprint for diffuse large b cell lymphoma research / G.S. Nowakowski, K.A. Blum, B.S. Kahl [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2016. – Vol. 108, № 12. – P. 108.
47. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma / J.M. Connors, W. Jurczak, D.J. Straus [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378, № 4. – P. 331-344.
48. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases / J. Maertens, V. Maertens, K. Theunissen [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49, № 11. – P. 1688-1693.
49. Call for action: invasive fungal infections associated with ibrutinib and other small molecule kinase inhibitors targeting immune signaling pathways / G. Chamilos, M.S. Lionakis, D.P. Kontoyiannis [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 66. – P. 140-148.
50. Cancer Statistics for the UK [Electronic resource] // Cancer Research UK. – 2016. – URL: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics> (дата обращения: 14.04.2019).
51. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995 / F.D. Groves, M.S. Linet, L.B. Travis [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92, № 15. – P. 1240-1251.

52. Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer / A.L. Colombo, J.N. de Almeida J'uniior, M.A. Slavin [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17. – P. e344-e356.
53. Canellos, G.P. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial / G.P. Canellos, D. Niedzwiecki // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1417-1418.
54. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study / R. Herbrecht, J. Maertens, M. Herold [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2010. – Vol. 45, № 7. – P. 1227-1233.
55. Causes of death in patients with non-Hodgkin's lymphoma / S. Ostrow, C.H. Diggs, J. Sutherland [et al.] // *Cancer.* – 1981. – Vol. 48, № 3. – P. 779-782.
56. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review / K.G. Shojania, E.C. Burton, K.M. McDonald [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 2849-2856.
57. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma / B. Coiffier, E. Lepage, J. Briere [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 235-242.
58. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the Mab Thera International Trial (MInT) Group / M. Pfreundschuh, L. Trumper, A. Osterborg [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 379-391.
59. Clinical implications of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*, The Netherlands, 2007e2009 / J.W. van der Linden, S.M. Camps, G.A. Kampinga [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1846e54.
60. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America / A.G. Freifeld, E.J. Bow, K.A. Sepkowitz [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52. – P. e56-e93.

61. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients / K.H. Vandewoude, S.I. Blot, P. Depuydt [et al.] // *Critical Care*. – 2006. – Vol. 10. – P. R31.
62. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease / V.T. DeVita, A.A. Serpick, P.P. Carbone [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1970. – Vol. 73, № 6. – P. 881-895.
63. Combined real-time PCR and galactomannan surveillance improves diagnosis of invasive aspergillosis in high risk patients with haematological malignancies / T.R. Rogers, C.O. Morton, J. Springer [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol. 161. – P. 517e24.
64. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period / M.R. Ananda-Rajah, A. Grigg, M.T. Downey [et al.] // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97. – P. 459-463.
65. Comparison of CT features of aspergillus and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients / C. Bruno, S. Minniti, A. Vassanelli [et al.] // *J. ThoracImag.* – 2007. – Vol. 22. – P. 160e5.
66. Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia / G. Del Poeta, Del M.I. Principe, F. Buccisano [et al.] // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112. – P. 119-128.
67. Contrasts between mucormycosis and aspergillosis in oncohematological patients / N. Klimko, S. Khostelidi, O. Shadrivova [et al.] // *Medical Mycology*. – 2019. – Vol. 57. – S138–S144.
68. Correlation between galactomannan antigen levels in serum and neutrophil counts in haematological patients with invasive aspergillosis / C. Cordonnier, F. Botterel, R. Ben Amor [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15. – P. 81-86.
69. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma / R. Marcus, K. Imrie, A. Belch [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 105. – P. 1417-1423.

70. Dada, R. Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis / R. Dada, J. Zekri, R. Al Saadi // *Expert Opin Biol. Ther.* – 2016. – Vol. 16, № 6. – P. 739-745.
71. DCE-MRI findings of invasive aspergillosis in patient with acute myeloid leukemia / O. Araz, A. Karaman, E.Y. Ucar [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2014. – Vol. 8. – P. 248e50.
72. Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria / B.H. Segal, R. Herbrecht, D.A. Stevens [et al.] // *Clin. Infect. Diseases.* – 2008. – Vol. 47. – P. 674-683.
73. Denning, D.W. Echinocandins: a new class of antifungal / D.W. Denning // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2002. – Vol. 49. – P. 889-891.
74. Detection of azole susceptible and azole-resistant *Aspergillus* coinfection by cyp51A PCR amplicon melting curve analysis / A.F.V.D. Schauwvlieghe, A.G. Vonk, E.P. Buddingh [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – Vol. 72. – P. 3047-3050.
75. Diagnosing pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies: a multicenter prospective evaluation of an *Aspergillus* PCR assay and a galactomannan ELISA in bronchoalveolar lavage samples / M. Reinwald, B. Spiess, W.J. Heinz [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2012. – Vol. 89, № 2. – P. 120-127.
76. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) / G. Maschmeyer, J. Carratala, D. Buchheidt [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 21e33.
77. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMIDECMM-ERS guideline / A.J. Ullmann, J.M. Aguado, S. Arikan-Akdagli [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2018. – Suppl. 1. – P. e1-e38.

78. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: looking ahead / M. Sanguinetti, B. Posteraro, C. Beigelman-Aubry [et al.] // *J. Antimicrob Chemother.* – 2019. – Vol. 74, Suppl. 2. – P. ii27-ii37.
79. Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Hematological Malignancy Patients Receiving Mold-Active Antifungals: Performance of Interleukins 6 and 8, Asp LFD, and Aspergillus PCR in Same-Day Blood and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples / M. Hoenigl, J. Prattes, S. Eigl [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S73.
80. Diagnostic Accuracy of PCR Alone Compared to Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis: a Systematic Review / T. Avni, I. Levy, H. Sprrcher [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, № 11. – P. 3652.
81. Diagnostic accuracy of serum 1, 3-beta-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and metaanalysis / A. Onishi, D. Sugiyama, Y. Kogata [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50. – P. 7-15.
82. Dignani, M.C. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports / M.C. Dignani // *F1000Prime Reports.* – 2014. – Vol. 6. – P. 81.
83. Distinct types of diff use large B-cell lymphoma identifi ed by gene expression profi ling / A.A. Alizadeh, M.B. Eisen, R.E. Davis [et al.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 403. – P. 503-511.
84. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib / D. Ghez, A. Calleja, C. Protin [et al.] // *Blood.* – 2018. – Vol. 131, № 17. – P. 1955-1959.
85. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients / F. Tissot, S. Agrawal, L. Pagano [et al.] // *Haematologica.* – 2017. – Vol. 102, № 3. – P. 433-444.

86. Emergence of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* strains due to agricultural azole use creates an increasing threat to human health / A. Chowdhary, S. Kathuria, J. Xu [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2013. – Vol. 9. – P. e1003633.
87. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia / S.C. Schimpff, W. Satterlee, V.M. Young [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – Vol. 284. – P. 1061-1065.
88. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007) / O. Lortholary, J.P. Gangneux, K. Sitbon [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. 1882-1889.
89. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry / D.L. Horn, D. Neofytos, E.J. Anaissie [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48. – P. 1695-1703.
90. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry / D. Neofytos, D. Horn, E. Anaissie [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48. – P. 265-273.
91. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study / R.E. Lewis, L. Cahyame-Zuniga, K. Leventakos [et al.] // *Mycoses*. – 2013. – Vol. 56, № 6. – P. 638-645.
92. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies / M. Kurosawa, M. Yonezumi, S. Hashino [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2012. – Vol. 96. – P. 748-757.
93. Epidemiology of invasive fungal disease in lymphoproliferative disorders / C. Jasmine, M.A. Slavin, B.W. Teh [et al.] // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 100. – P. e462-e466.
94. *Essentials of Clinical Mycology* / C.A. Kauffman, P.G. Pappas, J. Sobel [et al.]. – New York: Springer, 2011. – 553 p.

95. Evaluation of PCR on bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review / W. Sun, K. Wang, W. Gao [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P. 28467.
96. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry / L. Pagano, M. Caira, A. Candoni [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55. – P. 1515-1521.
97. Failure to detect circulating *Aspergillus* markers in a patient with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis / P.E. Verweij, C.M. Weemaes, J.H. Curfs [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38, № 10. – P. 3900-3901.
98. False positive galactomannan *Platelia* due to piperacillintazobactam / M.P. Gerlinger, P. Rousselot, S. Rigaudeau [et al.] // *Médecine et Maladies Infectieuses*. – 2012. – Vol. 42. – P. 10-14.
99. Filler, S.G. Tumor necrosis factor inhibition and invasive fungal infections / S.G. Filler, M.R. Yeaman, D.C. Sheppard // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, Suppl. 3. – P. S208-S212.
100. First determination of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR34/L98H mutations in Turkey / G.E. Ozmerdiven, S. Ak, B. Ener [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2015. – Vol. 21. – P. 581e6.
101. First line treatment for high-risk DLBCL in the rituximab era: high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation, an intention to treat-analysis / M.C. Tisi, S. Hohaus, A. Cuccaro [et al.] // *Haematologica*. – 2014. – Vol. 99, № S2. – P. S1-S113.
102. Five-year survival data demonstrating durable responses from a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma / R. Chen, A.K. Gopal, S.E. Smith [et al.] // *Blood*. – 2015. – Suppl. 23. – P. 126.
103. Friedman, D.Z.P. Emerging Fungal Infections: New Patients, New Patterns, and New Pathogens / D.Z.P. Friedman, I.S. Schwartz // *J. Fungi*. – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 67.

104. Fungal colonization of the respiratory tract in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplant recipients: a study of 573 transplanted patients / J. Markowski, G. Helbig, A. Widziszowska [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1173-1180.
105. Fungal Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants: Results of the SEIFEM B-2004 Study «Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne» / L. Pagano, M. Caira, A. Nosari [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1161-1170.
106. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial / C.O. Morrissey, S.C. Chen, T.C. Sorrell [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 519e28.
107. Galactomannan antigenemia after infusion of gluconatecontaining Plasma-Lyte / R. Petraitiene, V. Petraitis, J.R. Witt III [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49. – P. 4330-4332.
108. Galactomannan detection in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological diseases—the role of factors affecting assay performance / Z. Racil, I. Kosmanova, M. Toskova [et al.] // *Int. J. Infect. Diseases.* – 2011. – Vol. 15, № 12. – P. 874-881.
109. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients / W. Meersseman, K. Lagrou, J. Maertens [et al.] // *Am. J. Res. Critical Care Medicine.* – 2008. – Vol. 177. – P. 27-34.
110. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive aspergillosis in non-hematological patients / J. Fortun, P. Martín-Dávila, E. Gomez Garcia de la Pedrosa [et al.] // *J. Infect.* – 2016. – Vol. 72. – P. 738-744.
111. Galactomannan Serves as a surrogate endpoint for outcome of pulmonary invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients / J. Maertens, K. Buve, K. Theunissen [et al.] // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115. – P. 355-362.
112. Galactomannan testing in bronchoalveolar lavage fluid facilitates the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies and

- stem cell transplant recipients / M.H. Nguyen, H. Leather, C.J. Clancy [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1043-1050.
113. Galactomannan testing might be useful for early diagnosis of fusariosis / M. Mikulska, E. Furfaro, V. Del Bono [et al.] // *Diagnostic Microbiol. Infect. Disease.* – 2012. – Vol. 72. – P. 367-369.
114. Gilbert, R. La roengentherapie de la granulematise maligne / R. Gilbert // *J. Radiol. Electrol.* – 1925. – Vol. 9. – P. 509-514.
115. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision / F. Bongomin, S. Gago, R.O. Oladele [et al.] // *J. Fungi.* – 2017. – № 3. – P. 57.
116. Heldt, S. Lateral Flow Assays for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: Current Status / S. Heldt, M. Hoenigl // *Curr. Fungal Infect. Rep.* – 2017. – Vol. 11. – P. 45-51.
117. Hema e-chart registry of invasive fungal infections in haematological patients: improved outcome in recent years in mould infections / A.M. Nosari, M. Caira, M.L. Pioltelli [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2013. – Vol. 19. – P. 757-762.
118. Higher fungal infection rate in elderly patients (more than 80years old) suffering from diffuse large B cell lymphoma and treated with rituximab plus CHOP / P.-C. Lin, L.-T. Hsiao, S.-B. Poh [et al.] // *Ann Hematol.* – 2007. – Vol. 86. – P. 95-100.
119. Hodgkin's disease: Correlation between causes of death at autopsy and clinical diagnosis / M. Provencio, P. Espana, C. Salas [et al.]. – Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands, 2000. – P. 59-64.
120. Hodgkin's disease / P. Mauch, J.O. Armitage, V. Deihl [et al.]. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – P. 273-293.
121. Hospital days, hospitalization costs, and inpatient mortality among patients with mucormycosis: a retrospective analysis of US hospital discharge data / M.D. Zilberberg, A.F. Shorr, H. Huang [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 310.
122. Huang, Y.T. Aspergillus galactomannan antigenemia in penicilliosis marneffeii / Y.T. Huang, C.C. Hung // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21, № 14. – P. 1990-1991.

123. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: proof of principle, description, and clinical and research implications / M.H. Miceli, J. Maertens, K. Buve [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110. – P. 112-120.
124. Immunological aspects of cancer chemotherapy / L. Zitvogel, L. Apetoh, F. Ghiringhelli [et al.] // *Immunology*. – 2008. – Vol. 8. – P. 59-73.
125. In vitro release by *Aspergillus fumigatus* of galactofuranose antigens, 1,3- β -D-glucan, and DNA, surrogate markers used for diagnosis of invasive aspergillosis / M.A. Mennink-Kersten, D. Ruegebrink, N. Wasei [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 1711-1718.
126. Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT / L. Gil, M. Kozłowska-Skrzypczak, A. Mol [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 43. – P. 121-126.
127. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia / D. Caillot, J.F. Couaillier, A. Bernard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 253-259.
128. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis / S. Aksoy, O. Dizdar, M. Hayran [et al.] // *Leuk Lymphoma*. – 2009. – Vol. 50. – P. 357-365.
129. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma / M.S. Lionakis, K. Dunleavy, M. Roschewski [et al.] // *Cancer Cell*. – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. 833-843.
130. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia / L.H. Sehn, J. Donaldson, M. Chhanabhai [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 5027-5033.
131. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors / K.A. Marr, R.A. Carter, M. Boeckh [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 100. – P. 4358-4366.

132. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study / L. Pagano, M. Caira, A. Candoni [et al.] // *Haematologica*. – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 644-650.
133. Invasive aspergillosis in Saint Petersburg, Russia: analysis of 445 proven and probable cases / N.N. Klimko, O.V. Shadrivova, S.N. Khostelidi [et al.] // *Mycos. Diagn. Ther. Prophyl. Fungal Dis.* – 2013. – Vol. 56, № 3. – P. 113.
134. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China / Y. Sun, H. Huang, J. Chen [et al.] // *Tumour Biol.* – 2015. – Vol. 36. – P. 757-767.
135. Invasive fungal infection – new treatments to meet new challenges / M. von Lilienfeld-Toal, J. Wagener, H. Einsele [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2019. – Vol. 116. – P. 271-278.
136. Invasive fungal infections in autologous stem cell transplant recipients: a nationwide study of 1 188 transplanted patients / E. Jantunen, J. Salonen, E. Juvonen [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 73, № 3. – P. 174-178.
137. Invasive fungal infections in chronic lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective study / M.C. Tisi, S. Hohaus, A. Cuccaro [et al.] // *Haematologica*. – 2017. – Vol. 102. – P. e108-111.
138. Invasive fungal infections in lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective experience / A.M. Nosari, M.L. Pioltelli, M. Riva [et al.] // *Leuk Lymphoma*. – 2014. – Vol. 55. – P. 1844-1848.
139. Invasive fungal infections in patients with multiple myeloma: a multi-center study in the era of novel myeloma therapies / B.W. The, J.C. Teng, K. Urbancic [et al.] // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 100. – P. e28-31.
140. Invasive pulmonary aspergillosis in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and the diagnostic value of combined serological tests / X. Gao, L. Chen, G. Hu [et al.] // *Ann. Saudi Med.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 193-197.
141. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: A retrospective study and review of the literature / L. Huang, C.-C. Hung, P.-R. Hsueh [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2019. – Vol. 13. – P. 202-211.

142. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): A phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial / J.A. Maertens, I.I. Raad, K.A. Marr [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 760-769.
143. Каприн, А. Malignancies in Russia in 2015 (incidence and mortality) [Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)] / А. Каприн, В. Старинский, Г. Петрова. – Herzen Research Institute of Oncology, Moscow, 2017.
144. Klastersky, J. Treatment of neutropenic infection: trends towards monotherapy? / J. Klastersky // *Supportive Care in Cancer*. – 1997. – Vol. 5. – P. 365-370.
145. Kousha, M. Pulmonary aspergillosis: a clinical review / M. Kousha, R. Tadi, A.O. Soubani // *Eur. Respir. Rev.* – 2011. – Vol. 20, № 21. – P. 156-172.
146. Lewis, R.E. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients / R.E. Lewis, D.P. Kontoyiannis // *Medical Mycology*. – 2009. – Vol. 47, Suppl. 1. – P. 271-281.
147. Neutrophil function in lymphoreticular malignancy / R.T. McCormack, R.D. Nelson, C.D. Bloom [et al.] // *Cancer*. – 1979. – Vol. 44. – P. 920-926.
148. Non-Hodgkin lymphoma [Electronic resource] // *Cancer statistics centr.* – 2018. – URL: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?ga=2.214991767.1621385503.1520785495-3818104.1520785495#!/> (дата обращения: 24.02.2019).
149. Non-Hodgkin lymphoma / M. Senthil, M.R. Ananda-Rajah, K.R. Shankland [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9844. – P. 848-857.
150. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011 / M. Al-Hamadani, T.M. Habermann, J.R. Cerhan [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2015. – Vol. 90. – P. 790-795.
151. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016) [Electronic resource] / G. Engholm [et al.] // Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. – 2016. – URL: <http://www.ancr.nu>, accessed on 28/10/2016 (дата обращения: 14.04.2019).

152. Nucci, M. When primary antifungal therapy fails / M. Nucci, J.R. Perfect // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1426-1433.
153. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* and the kinetics of galactomannan in an in vitro model of early invasive pulmonary aspergillosis: implications for antifungal therapy / W.W. Hope, M.J. Kruhlak, C.A. Lyman [et al.] // *J. Inf. Diseases.* – 2007. – Vol. 195, № 3. – P. 455-466.
154. Perfect, J. Fungal diagnosis: how do we do it and can we do better / J. Perfect // *Current Medical Research & Opinion.* – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 3-11.
155. Persat, F. New *Aspergillus* antigen detection LFD kit for the IPA diagnostic: What results with positive and negative galactomannan ELISA sera? / F. Persat // *Mycoses.* – 2013. – Vol. 56, Suppl. s4. – P. 85-86.
156. Peters, M.V. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically / M.V. Peters // *Am. J. Roent.* – 1950. – Vol. 63. – P. 299-311.
157. Petrikkos, G. Epidemiology of mucormycosis in Europe / G. Petrikkos, A. Skiada, M. Drogari-Apiranthitou // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 67-73.
158. Pfaller, M.A. Epidemiology of invasive mycoses in North America / M.A. Pfaller, D.J. Diekema // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 36. – P. 1-53.
159. Pfeiffer, C.D. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis / C.D. Pfeiffer, J.P. Fine, N. Safdar // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42, № 10. – P. 1417-1427.
160. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project / Y.H. Kim, M. Tavallae, U. Sundram [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 32. – P. 3750-3758.
161. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG) / T.V. Halbsguth, L. Nogova, H. Mueller [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 116. – P. 2026-2032.

162. Prediction of systemic fungal infection in allogeneic marrow recipients: impact of amphotericin prophylaxis in high-risk patients / M.R. O'Donnell, G.M. Schmidt, B.R. Tegtmeier [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 827-834.
163. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies / M. Nucci, S.A. Nouer, M. Graziutti [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1273e80.
164. Prognostic value of serum galactomannan in mixed ICU patients: a retrospective observational study / S. Teering, A. Verreth, A. Peeters [et al.] // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2014. – Vol. 46. – P. 145e54.
165. Progress in treatment of Hodgkin's disease in the United States, 1973 versus 1983: the patterns of care study / R.T. Hoppe, A. Hanlon, G. Hanks [et al.] // *Cancer.* – 1994. – Vol. 74. – P. 3198-3203.
166. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* / J.W. van der Linden, M.C. Arendrup, A. Warris [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1041e4.
167. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database / D.P. Kontoyiannis, K.A. Marr, B.J. Park [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, № 8. – P. 1091-1100.
168. *Pseudomonas aeruginosa* as a cause of 1,3- β -D -glucan assay reactivity / M. Mennink-Kersten, D. Ruegebrink, P.E. Verweij [et al.] // *Clin. Inf. Diseases.* – 2008. – Vol. 46, № 12. – P. 1930-1931.
169. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients / D.L. Escuissato, E.L. Gasparetto, E. Marchiori [et al.] // *Am. J. Roentgenology.* – 2005. – Vol. 185. – P. 608-615.
170. Pulmonary MRI: a new approach for the evaluation of febrile neutropenic patients with malignancies / C. Rieger, P. Herzog, R. Eibel [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2008. – Vol. 16. – P. 599e606.

171. Pussey, W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: preliminary report / W.A. Pussey // JAMA. – 1902. – Vol. 98. – P. 166-169.
172. Randomized phase III study for the treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mantle cell lymphoma: chemotherapy versus chemotherapy plus rituximab / M. Herold, G. Dolken, F. Fiedler [et al.] // Ann. Hematol. – 2003. – Vol. 82. – P. 77-79.
173. Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy / M.H. Cullen, L.J. Billingham, C.H. Gaunt [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 4821-4828.
174. Ravandi, F. Infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies / F. Ravandi, S. O'Brien // Blood Rev. – 2005. – Vol. 19, № 5. – P. 253-273.
175. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma / P.J. Hoskin, P. Díez, M. Williams [et al.] // Clin. Oncol. (R Coll Radiol). – 2013. – Vol. 25. – P. 49-58.
176. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial / A. Engert, H. Haverkamp, C. Cobe [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379, № 9828. – P. 1791-1799.
177. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma / J. Radford, T. Illidge, N. Counsell [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 1598-1607.
178. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group / B. De Pauw, T.J. Walsh, J.P. Donnelly [et al.] // Clin. Inf. Diseases. – 2008. – Vol. 46, № 12. – P. 1813-1821.
179. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium [Electronic resource] /

- J.P. Donnelly, S.C. Chen, C.A. Kauffman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008> (дата обращения: 24.04.2019).
180. Richardson, S.E. The management of classical Hodgkin's lymphoma: past, present, and future / S.E. Richardson, C. McNamara // *Adv. Hematol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 865-870.
181. Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies / K. Mühlemann, C. Wenger, R. Zenhäusern [et al.] // *Leukemia.* – 2005. – Vol. 19. – P. 545-550.
182. Risk Stratification for Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies: SEIFEM recommendations / L. Pagano, A. Busca, A. Candoni [et al.] // *Blood Rev.* – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 17-29.
183. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program / P. McLaughlin, A.J. Grillo-Lopez, B.K. Link [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 2825-2833.
184. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010 / L.D. Kaplan, J.Y. Lee, R.F. Ambinder [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P. 1538-1543.
185. Rüchel, R. Versatile fluorescent staining of fungi in clinical specimens by using the optical brightener blankophor / R. Rüchel, M. Schaffrinski // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 2694e6.
186. SEER cancer statistics review, 1975–2011, based on november 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, april 2014 [Electronic resource] / N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho [et al.]. – National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2014. – URL: seer.cancer.gov/csr/1975_2011/ (дата обращения: 14.04.2019).
187. Segal, B.H. Role of macrophages in host defense against aspergillosis and strategies for immune augmentation / B.H. Segal // *Oncologist.* – 2007. – Vol. 12, № 2. – P. 7-13.

188. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based aspergillus DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial / J.M. Aguado, L. Vazquez, M. Fernandez-Ruiz [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 60. – P. 405e14.
189. Siegel, R.L. Cancer statistics 2015 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer. J. Clin.* – 2015. – Vol. 65. – P. 5-29.
190. Simultaneous occurrence of invasive pulmonary aspergillosis and diffuse large B-cell lymphoma: case report and literature review / L. Shao, L. Jiang, S. Wu [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20, № 15. – P. 1-9.
191. Symptomatic Respiratory Syncytial Virus and Adenovirus Upper Respiratory Tract Infections Increase the Risk of Invasive Aspergillosis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation / C. Ogimi, A.P. Campbell, H. Xie [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S24-S25.
192. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group / R. Forstpointner, M. Dreyling, R. Repp [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 104. – P. 3064-3071.
193. The Diagnostic Value of Halo and Reversed Halo Signs for Invasive Mold Infections in Compromised Hosts / S.P. Georgiadou, N.V. Sipsas, E.M. Marom [et al.] // *CID.* – 2011. – Vol. 52. – P. 1144-1155.
194. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer / G.P. Bodey, M. Mardani, H.A. Hanna [et al.] // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 112. – P. 380-385.
195. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study / L. Pagano, M. Caira, A. Candoni [et al.] // *Haematologica.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1068-1075.

196. The impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement / G. Held, S. Zeynalova, N. Murawski [et al.] // Hematological oncology. – 2013. – Vol. 31, suppl. 1. – P. 129.

197. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial / T. Walsh, I. Raad, T. Patterson [et al.] // Clin. Infect. Diseases. – 2007. – Vol. 44. – P. 2-12.

198. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group / D. Wongso, M. Fuchs, A. Plütschow [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 2819-2824.

199. Triggers for driving treatment of at-risk patients with invasive fungal disease / L. Drgona, A. Colita, N. Klimko [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 17-24.

200. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease / D.L. Longo, R.C. Young, M. Wesley [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1986. – Vol. 4. – P. 1295-1306.

201. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis / C. Mengoli, M. Cruciani, R.A. Barnes, [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2009. – Vol. 9. – P. 89-96.

202. Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: A systematic review and meta-analysis / S.C. Heng, O. Morrissey, S.C.-A. Chen [et al.] // Crit. Rev. Microbiol. – 2015. – Vol. 41, № 1. – P. 124-134.

203. Van Der Linden, J.W. Aspergillus species intrinsically resistant to antifungal agents / J.W. Van Der Linden, A. Warris, P.E. Verweij // Med. Mycol. – 2011. – Vol. 49, Suppl. 1. – P. S82e9.

204. Vermeulen, E. Azole resistance in Aspergillus fumigatus: a growing public health concern / E. Vermeulen, K. Lagrou, P.E. Verweij // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 26. – P. 493e500.

205. Viscoli, C. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG) / C. Viscoli // Eur. J. Cancer. – 2002. – Vol. 38, Suppl. 4. – P. S82-87.
206. Voog, E. Neutropenia in patients treated with rituximab / E. Voog, F. Morschhauser, P. Solal-Celigny // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 2691-2694.
207. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis / R. Herbrecht, D.W. Denning, T.F. Patterson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 408-415.
208. Wingard, J.R. Have novel serum markers supplanted tissue diagnosis for invasive fungal infections in acute leukemia and transplantation? / J.R. Wingard // Best Practice & Research Clinical Haematology. – 2012. – Vol. 25. – P. 487-491.
209. Winiwarter, A. Du lymphome malin et du lymphosarcome et de leur traitement / A. Winiwarter // Arch. F. Arch. Klin. Chir. – 1875. – Vol. 18. – P. 98-102.
210. Zinner, S.H. Changing emidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer, emphasis on gram-positive and resistant bacteria / S.H. Zinner // Clin. Infect. Diseases. – 1999. – Vol. 29. – P. 495-502.
211. (1)(8)F-FDG-PET/CT imaging in patients with febrile neutropenia and haematological malignancies / V. Camus, A. Edet-Sanson, M. Bubenheim [et al.] // Anticancer Res. – 2015. – Vol. 35. – P. 2999e3005.
212. 1,3- β -D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia / L. Senn, J.O. Robinson, S. Schmidt [et al.] // Clin. Infect. Diseases. – 2008. – Vol. 46, № 6. - P. 878-885.