

Сравнительная эффективность добавления ритуксимаба в схему лечения хронического лимфоцитарного лейкоза

Е.А. Зенкова¹, Е.Э. Кугушев¹, Э.Р. Васильева²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614000 Пермь, ул. Петропавловская, 26;

²ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть №1 г. Перми»; Россия, 614077 Пермь, бульвар Гагарина, 68

Контакты: Елена Андреевна Зенкова EAZenkova@mail.ru

Введение. Моноклональные антитела — современные препараты для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза.

Цель исследования — сравнительное изучение эффективности добавления моноклонального антитела ритуксимаба (режим RFC) к режиму циклофосфамид + флударабин (режим FC) в терапии хронического лимфолейкоза.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проведено на базе Клинической медико-санитарной части №1 г. Перми. Проанализирован ответ на фармакотерапию всего у 22 пациентов (по 11 пациентов с режимами терапии FC и RFC).

Результаты. Добавление ритуксимаба к режиму терапии FC позволило снизить число лимфоцитов ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ уже после 1-го курса при сохранении уровня нейтрофилов выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$, отсутствии анемии (уровень гемоглобина $>130 \text{ г/л}$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$). Дополнительная оценка уровней креатинина и мочевой кислоты показала отсутствие синдрома лизиса опухоли на фоне режима RFC.

Заключение. Включение ритуксимаба (RFC) в схему терапии циклофосфамид + флударабин (FC) позволяет получить более быстрый ответ на лечение при отсутствии нежелательных токсических явлений в виде влияния на функциональную активность костного мозга и синдрома лизиса опухоли.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, ритуксимаб, ответ на терапию, число лимфоцитов, синдром лизиса опухоли

Для цитирования: Зенкова Е.А., Кугушев Е.Э., Васильева Э.Р. Сравнительная эффективность добавления ритуксимаба в схему лечения хронического лимфоцитарного лейкоза. Онкогематология 2019;14(4):12–7.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-12-17

Comparative efficacy of chronic lymphocytic leukemia treatment with or without rituximab

E.A. Zenkova¹, E.E. Kugushev¹, E.R. Vasilieva²

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of Russia; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614000, Russia;

²Clinical Medical Unit No. 1 of Perm; 68 Gagarina Bul'var, Perm 614077, Russia

Background. Monoclonal antibodies are modern drugs for the treatment of chronic lymphocytic leukemia.

The objective is a comparative study of the monoclonal antibody rituximab efficacy when added to cyclophosphamide + fludarabine (RFC versus FC regimen) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia.

Materials and methods. A retrospective study was conducted in Clinical Medical Unit No. 1 of Perm. In total, the response to treatment was analyzed in 22 patients (11 patients in each group (FC and RFC therapy)).

Results. Adding rituximab to the FC treatment regimen reduced the number of lymphocytes below $4 \times 10^9/\text{L}$ after the 1st course, while maintaining the neutrophil level above $1.5 \times 10^9/\text{L}$, the absence of anemia (hemoglobin level $>130 \text{ g/L}$) and thrombocytopenia (platelet count $> 100 \times 10^9/\text{L}$). An additional assessment of creatinine and uric acid levels showed the absence of tumor lysis syndrome during RFC therapy.

Conclusion. The addition of rituximab (RFC therapy) to cyclophosphamide + fludarabine (FC therapy) provides a more rapid therapy response without adverse toxic effects such as impact on bone marrow functional activity and tumor lysis syndrome.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, rituximab, therapy response, lymphocyte count, tumor lysis syndrome

For citation: Zenkova E.A., Kugushev E.E., Vasilieva E.R. Comparative efficacy of chronic lymphocytic leukemia treatment with or without rituximab. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(4):12–7. (In Russ.).

Введение

Ритуксимаб является химерным моноклональным мышиным антителом против CD20. Обоснованность его включения в стандартные схемы комбинированной

терапии лимфомы и хронического лимфоцитарного лейкоза доказана многими исследованиями [1]. Установлено, что добавление ритуксимаба к стандартной терапии значительно увеличивает выживаемость

пациентов [2, 3]. В частности, комбинация ритуксимаба с хлорамбуцилом (Chl-R) по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом увеличивала медиану беспродвинутой выживаемости с 14,9 до 29,8 мес у пациентов с мантийноклеточной лимфомой [4].

При этом исследования, оценивающие ответ на лечение, лабораторные и клинические показатели после добавления ритуксимаба, немногочисленны.

Цель исследования – ретроспективное сравнение показателей ответа на лечение при добавлении в схему терапии флударабин + циклофосфамид (FC) препарата моноклонального антитела ритуксимаба (RFC).

Материалы и методы

В исследование были включены 22 пациента (55 % мужчин, 45 % женщин) с подтвержденным диагнозом В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза стадии В по классификации J. Vinet, находившихся на лечении в гематологическом отделении Клинической медико-санитарной части № 1 г. Перми в период 2011–2017 гг. Средний возраст пациентов составил $65,0 \pm 7,8$ года. У 11 пациентов был использован режим FC, 11 больных получали дополнительно ритуксимаб (RFC).

Диагноз В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза устанавливался исходя из показателей общего анализа крови и лейкоцитарной формулы со значительным увеличением числа лимфоцитов и подтверждался иммунофенотипированием с панелью CD20, CD19, CD5, CD23, kappa/lambda, FMC7, CD10, CD38 и обнаружением от 63 до 86 % клеток, имеющих на поверхности CD20.

Оценку ответа на лечение выполняли в соответствии с критериями, предложенными Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу (IWCLL) в 2008 г. [5] и доработанными в 2018 г.:

- параметры, определяющие объем опухоли (лимфаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, концентрация лимфоцитов в крови, состояние костного мозга);
- параметры, определяющие функциональную способность костного мозга (концентрации тромбоцитов, нейтрофилов и гемоглобина).

Пациенты группы FC получали флударабин в дозе 20 мг/м² № 3 перорально и циклофосфамид в дозе 150 мг/м² № 3 внутривенно. Пациенты группы RFC дополнительно получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м² внутривенно капельно 1-й курс, последующие курсы – 500 мг/м². Все показатели оценивали при поступлении в стационар и после проведенного курса. В исследование были включены 4 последовательных курса.

Результаты

Оценка параметров, определяющих объем опухоли.

При поступлении все пациенты отмечали схожие симптомы (В-симптомы) в виде слабости, физической утомляемости, потливости, особенно в ночное время.

Большинство указывали на субфебрильную температуру тела в течение длительного времени. При осмотре выявлялись сплено- и гепатомегалия (до 2–4 см), увеличение до 1,5 см более 3 групп лимфатических узлов, особенно шейных, подчелюстных и паховых.

В общем анализе периферической крови обнаруживался лейкоцитоз ($>40,0 \times 10^9$ л). В лейкоцитарной формуле присутствовал значительный лимфоцитоз с процентным содержанием лимфоцитов $>75–80$ %.

При сравнении динамики снижения количества лейкоцитов обнаружено, что включение в терапию ритуксимаба позволяет достичь целевых значений уровня лейкоцитов уже после 1-го курса RFC с менее выраженными колебаниями их количества на протяжении последующих курсов (рис. 1).

Абсолютное число лимфоцитов $<4 \times 10^9$ /л было получено уже после 1-го курса терапии RFC и сохранялось на протяжении всего анализируемого периода (рис. 2). Снижение количества лимфоцитов было постепенным, без значимых различий с предыдущими значениями. У пациентов группы FC абсолютные значения лимфоцитов снизились более чем на 50 % после 1-го курса и достигли значимой границы $<4 \times 10^9$ /л после 2-го курса. При этом количество лимфоцитов не было стабильным, уменьшаясь при выписке и увеличиваясь при поступлении на очередной курс терапии (табл. 1).

Значимых различий в динамике уменьшения размеров печени и селезенки не отмечено. В обеих группах к концу терапии гепатомегалия и спленомегалия отсутствовали, селезенка не пальпировалась, печень была по краю реберной дуги. Размеры лимфатических узлов также уменьшились в среднем до 0,5 см в обеих группах.

Миелограммы, полученные путем стерильной пункции при поступлении, в обеих группах характеризовались высокой клеточностью – от 80 до 95 % составляли лимфоциты, что указывало на тотальную

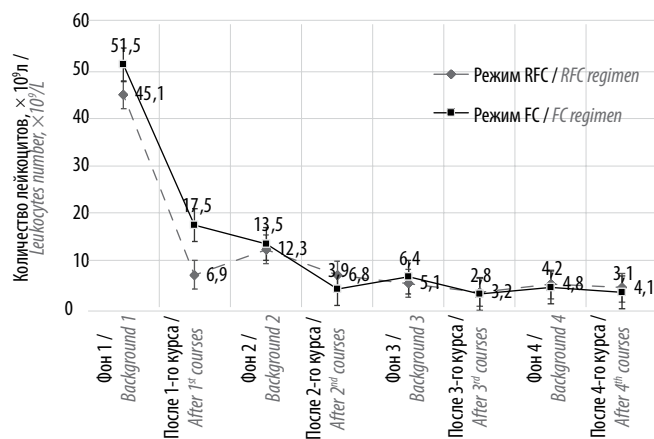


Рис. 1. Сравнительная динамика количества лейкоцитов при добавлении ритуксимаба (RFC) к терапии FC (флударабин + циклофосфамид)

Fig. 1. Comparative dynamics of the leukocytes number after addition of rituximab (RFC) to FC therapy (fludarabine + cyclophosphamide)

лимфоидную гиперплазию костного мозга. При окончании 4-го курса клеточность миелограмм уменьшалась, а количество лимфоцитов снижалось до 6–13 % при обоих режимах терапии.

Параметры, характеризующие функциональную способность костного мозга. Абсолютное число нейтрофилов в начале лечения составляло $6,5 \pm 2,0 \times 10^9/\text{л}$ и $7,1 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в группах FC и RFC соответственно и сохраняло значения выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ в обеих группах на протяжении всех 4 курсов.

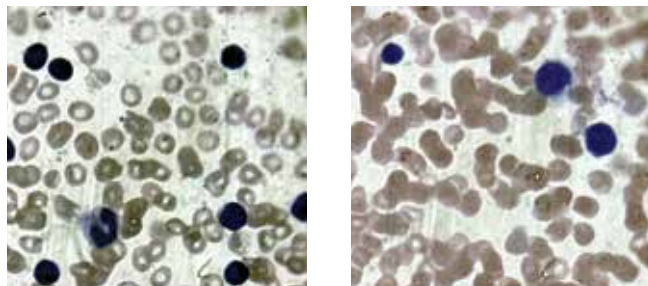


Рис. 2. Микропрепарат (мазок) общего анализа крови пациента до и после терапии в режиме RFC (флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб): 86 и 28 % лимфоцитов соответственно

Fig. 2. Blood smears of a patient before and after RFC therapy (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab): 86 and 28 % of lymphocytes, respectively

Таблица 1. Сравнение изменения абсолютного содержания лимфоцитов в течение 4 курсов терапии в режимах FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб), $\times 10^9/\text{л}$

Table 1. Comparison of changes in the absolute lymphocytes count during 4 courses FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy, $\times 10^9/\text{L}$

Анализируемый период Analyzed period	RFC	FC
Фон 1 Background 1	$35,1 \pm 0,8$	$42,2 \pm 1,9$
После 1-го курса After 1 st course	$2,8 \pm 0,1^{*#}$	$8,1 \pm 2,2^*$
Фон 2 Background 2	$3,8 \pm 0,7^{\#}$	$6,5 \pm 1,5$
После 2-го курса After 2 nd course	$2,1 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,4^*$
Фон 3 Background 3	$1,6 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
После 3-го курса After 3 rd course	$0,6 \pm 0,2^*$	$0,3 \pm 0,1^{**}$
Фон 4 Background 4	$0,4 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2^{**}$
После 4-го курса After 4 th course	$0,5 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3$

* $p < 0,05$ при сравнении с предшествующими значениями.

$p < 0,05$ при сравнении с показателями другой группы.

* $p < 0,05$ when compared with previous values.

$p < 0,05$ when compared with another group values.

Изменения содержания нейтрофилов также носили сходный характер при использовании как режима RFC, так и режима FC, за исключением последнего курса FC, после которого содержание нейтрофилов снизилось до $1,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение изменения абсолютного содержания нейтрофилов в течение 4 курсов терапии в режимах FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб), $\times 10^9/\text{л}$

Table 2. Comparison of changes in the absolute neutrophils count during 4 courses FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy, $\times 10^9/\text{L}$

Анализируемый период Analyzed period	RFC	FC
Фон 1 Background 1	$7,1 \pm 0,5$	$6,5 \pm 2,0$
После 1-го курса After 1 st course	$3,4 \pm 0,6^{*#}$	$8,2 \pm 2,4^{**}$
Фон 2 Background 2	$6,8 \pm 0,6^{*#}$	$5,7 \pm 1,7^{**}$
После 2-го курса After 2 nd course	$4,6 \pm 0,3^{*#}$	$2,6 \pm 0,4^{**}$
Фон 3 Background 3	$2,5 \pm 0,2^{\#}$	$3,1 \pm 0,2$
После 3-го курса After 3 rd course	$2,5 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,1$
Фон 4 Background 4	$2,5 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$
После 4-го курса After 4 th course	$3,0 \pm 0,2^{\#}$	$1,3 \pm 0,2^{**}$

* $p < 0,05$ при сравнении с предшествующими значениями.

$p < 0,05$ при сравнении с показателями другой группы.

* $p < 0,05$ when compared with previous values.

$p < 0,05$ when compared with another group values.

Концентрация гемоглобина при 1-м поступлении у пациентов группы FC была в пределах нормы ($129,5 \pm 6,4$ г/л), но в последующем неизменно снижалась, достигнув значения $113,8 \pm 5,6$ г/л после 4-го курса. В группе RFC фоновые значения гемоглобина были ниже общепринятых физиологических границ ($114,5 \pm 10,1$ г/л), присутствовала анемия. На фоне применения ритуксимаба концентрация гемоглобина увеличилась до $131,6 \pm 3,7$ г/л к концу 4-го курса (рис. 3).

Тромбоцитопения является как одним из проявлений токсического действия препаратов для лечения хронического лимфолейкоза, так и самостоятельным симптомом данного заболевания. Значения тромбоцитов были $>100 \times 10^9/\text{л}$ в обеих группах на протяжении всего анализируемого периода с некоторым снижением в группе RFC после 1-го курса (рис. 4).

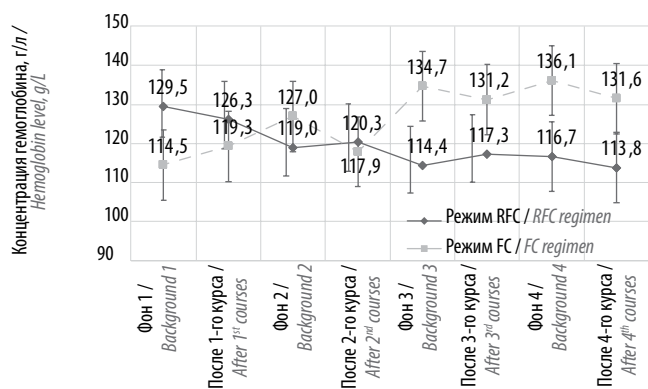


Рис. 3. Динамика концентрации гемоглобина при терапии в режимах FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб)

Fig. 3. Hemoglobin level dynamics during FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy

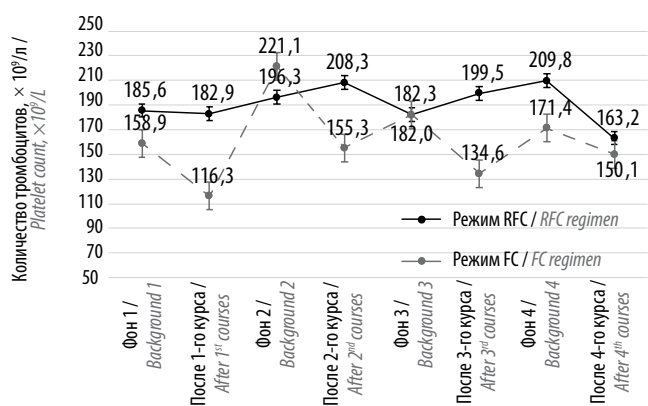


Рис. 4. Изменение содержания тромбоцитов при режимах терапии FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб)

Fig. 4. Platelet count dynamics during FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy

Оценка синдрома лизиса опухоли при терапии в режимах FC и RFC. Общеизвестно, что синдром лизиса опухоли (tumor lysis syndrome, TLS) — угрожающее жизни состояние, возникающее в ответ на химиотерапию, особенно у пациентов с гемобластами, для оценки которого уровни мочевой кислоты и креатинина являются одними из определяющих [6]. Одновременное назначение аллопуринола (300 мг/сут перорально) позволяет предупредить развитие TLS, но при этом не всегда успешно [7]. В связи с этим нами была оценена плазменная концентрация мочевой кислоты и креатинина.

При анализе изменений в биохимических параметрах обнаружено сохранение концентрации мочевой кислоты в пределах физиологической нормы (137–452 ммоль/л) без значительных колебаний при использовании как режима RFC, так и режима FC. При выписке после 4-го курса различий в концентрации мочевой кислоты не отмечено (рис. 5).

Концентрация креатинина на протяжении 4 курсов находилась в пределах физиологической нормы, уменьшаясь как в группе FC, так и в группе RFC

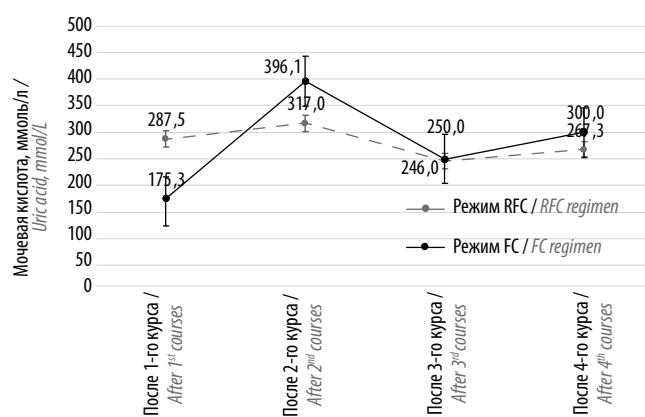


Рис. 5. Динамика изменений содержания мочевой кислоты при режимах терапии FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб)

Fig. 5. The dynamics of uric acid level during FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy

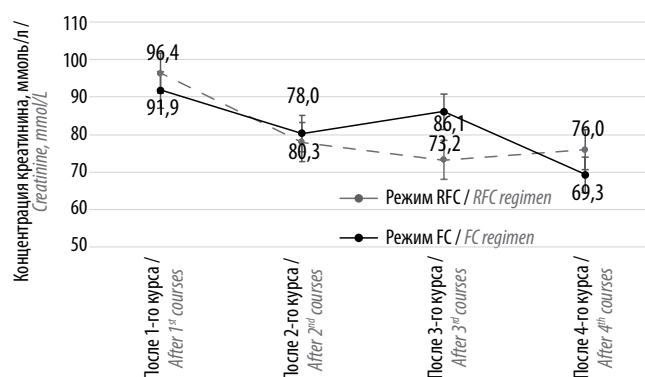


Рис. 6. Динамика концентрации креатинина при режимах терапии FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб)

Fig. 6. The dynamics of creatinine level during FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy

с верхней границы нормы в начале терапии ($91,9 \pm 7,3$ и $96,4 \pm 15,1$ ммоль/л соответственно) к среднему значению по окончании 4-го курса ($69,3 \pm 2,0$ и $76,0 \pm 4,0$ ммоль/л соответственно) (рис. 6).

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как онкомаркера при терапии в режимах FC и RFC. ЛДГ является одним из ферментов, относящихся к серологическим онкомаркерам, определяемым в сыворотке больных злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями [8]. После 4-го курса терапии отмечено увеличение уровня ЛДГ по сравнению с фоновыми показателями на 25–30 % в обеих группах без статистически значимой разницы между режимами FC и RFC (табл. 3).

Обсуждение

Для сравнительного определения ответа на лечение при режимах FC и RFC были использованы 2 группы параметров согласно рекомендациям IWCLL 2018 [9]. Оценка параметров, характеризующих объем

Таблица 3. Прогностическое значение уровня лактатдегидрогеназы при режимах FC (флударабин + циклофосфамид) и RFC (FC + ритуксимаб)

Table 3. Prognostic value of lactate dehydrogenase level in FC (fludarabine + cyclophosphamide) and RFC (FC + rituximab) therapy

Анализируемый период Analyzed period	FC		RFC	
	Среднее значение ± SE Mean ± SE	Медиана Median	Среднее значение ± SE Mean ± SE	Медиана Median
Фон Background	347,6 ± 42,9	400	491,0 ± 118,7	408
После 4-го курса After 4 th course	511,5 ± 33,8*	512	532,0 ± 77,7*	505,5

* $p < 0,05$ при сравнении с фоновыми значениями.

Примечание. Дискриминационный уровень лактатдегидрогеназы – 225–450 ЕД/л; SE – стандартная ошибка среднего.

* $p < 0,05$ when compared with background values.

Note. The discriminatory level of Lactate dehydrogenase is 225–450 U/L; SE is the standard error of the mean.

опухоли, показала более быстрое и стабильное снижение общего числа лейкоцитов при использовании схемы RFC. Целевое значение абсолютного числа лимфоцитов $< 4 \times 10^9$ /л было достигнуто после 1-го курса и постепенно уменьшалось без значимых колебаний на протяжении всех 4 курсов терапии. При этом использование режима FC позволило достигнуть необходимого снижения числа лимфоцитов только после 2-го курса со значительными увеличениями их числа при поступлении пациентов на очередной курс.

Размеры и сроки уменьшения размеров лимфатических узлов, печени и селезенки были сопоставимы в обеих группах и не имели достоверных различий к концу анализируемого периода терапии. Конституциональные симптомы (лихорадка, слабость, снижение массы тела), связанные с заболеванием, отсутствовали как в группе RFC, так и в группе FC.

Состояние костного мозга при терапии как в режиме FC, так и в режиме RFC значимо не различалось. Данные миелограмм указывали на снижение содержания лимфоцитов менее 30 %, что соответствует критериям полной ремиссии.

Параметры, определяющие функциональную способность костного мозга, в полной степени соответствовали нормальным показателям при добавлении

ритуксимаба к терапии FC. Число нейтрофилов было $> 1,5 \times 10^9$ л на протяжении всех циклов терапии. Концентрация гемоглобина, имевшая низкие фоновые значения ($114,5 \pm 10,1$ г/л), увеличилась после 4-го курса терапии до $131,6 \pm 3,7$ г/л. У пациентов группы FC после окончания 4-го курса отмечались снижение уровня гемоглобина < 120 г/л и уменьшение абсолютного содержания нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9$ л.

Синдром лизиса опухоли как один из тяжелых побочных эффектов может иметь место при химиотерапии хронического лимфоцитарного лейкоза даже при превентивном назначении аллопуринола, в связи с чем для оценки степени выраженности данного синдрома были измерены концентрации мочевой кислоты и креатинина. Полученные значения в обеих группах находились около верхней границы нормы после 4-го курса: концентрация мочевой кислоты – $267,3 \pm 15,3$ и $300,2 \pm 5,6$ ммоль/л, уровень креатинина – $76,0 \pm 6,4$ и $69,3 \pm 2,0$ мкмоль/л при терапии RFC и FC соответственно.

При анализе концентрации ЛДГ обнаружено ее увеличение в 1,5 раза в обеих группах, что согласуется с ранее полученными результатами [10], установившими повышение показателя данного онкомаркера как ответа на проводимую химиотерапию. При этом значимой разницы между режимами FC и RFC в степени повышения уровня ЛДГ не обнаружено.

Заключение

На сегодняшний день хронический лимфолейкоз неизлечим [5]. Поэтому целью терапии в большей степени является контроль над болезнью в сочетании с минимальными нежелательными реакциями от применяемой терапии. Добавление ритуксимаба (RFC) к стандартному режиму циклофосфамид + флударабин (FC) позволило быстрее достичь снижения объема опухоли, уменьшить число лимфоцитов при сохранении абсолютного числа нейтрофилов. Размеры печени, селезенки и лимфатических узлов в большинстве анализируемых случаев были в пределах нормы. Специфические виды токсичности, проявляющиеся угнетением функциональной способности костного мозга (тромбоцитопении, анемии), не зафиксированы. Количество тромбоцитов в течение всех циклов оставалось в физиологических границах, концентрация гемоглобина увеличилась. Данных о наличии синдрома лизиса опухоли на фоне терапии RFC также не обнаружено. Таким образом, сочетанное назначение ритуксимаба с циклофосфамидом и флударабином позволяет быстрее достигнуть контроля над болезнью при одновременной низкой токсичности проводимого лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Prica A., Baldassarre F., Hicks L.K. et al. Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a practice guideline. *Clin Oncol* 2017;29(1):13–28. DOI: 10.1016/j.clon.2016.09.004.
2. Keating G.M. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs* 2010;70(11):1445–76. DOI: 10.2165/11201110-000000000-00000.
3. Plosker G.L., Figgitt D.P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63(8):803–43. DOI: 10.2165/00003495-200363080-00005.
4. Simon R., Paul S., Peter W.M. et al. The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide chemotherapy results in a significant improvement in overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: results of a randomized UK. National Cancer Research Institute trial. *Haematologica* 2016;101(2):235–40. DOI: 10.3324/haematol.2015.128710.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М., 2014. С. 132–146. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. М., 2014. Pp. 132–146. (In Russ)].
6. Cairo M.S., Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127(1):3–11. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x.
7. Cortes J., Moore J.O., Maziarz R.T. et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone – results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4207–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.8896.
8. Парилова Н.К., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. и др. Прогностическое значение тимидинкиназы-1 в сравнении с β2-микроглобулином и лактатдегидрогеназой при злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваниях. *Клиническая онкогематология* 2016;9(1):6–12. [Parilova N.K., Sergeeva N.S., Marshutina N.V. et al. The prognostic value of thymidine kinase-1 in comparison with β2-microglobulin and lactate dehydrogenase in malignant lymphoproliferative diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2016;9(1):6–12. (In Russ.).]
9. Michael H., Cheson B.D., Catovsky D. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131:2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
10. Bien E., Balcerska A. Serum soluble interleukin-2 receptor, beta2-microglobulin, lactate dehydrogenase and erythrocyte sedimentation rate in children with Hodgkin's lymphoma. *Scand J Immunol* 2009;70(5):490–500. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02313.x.

Вклад авторов

Е.А. Зенкова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Е.Э. Кугушев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Э.Р. Васильева: анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

E.A. Zenkova: study design development, analysis of the obtained data, article writing;

E.E. Kugushev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

E.R. Vasilieva: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.А. Зенкова/E.A. Zenkova: <https://orcid.org/0000-0002-9463-0913>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.09.2019. **Принята к публикации:** 10.10.2019.

Article submitted: 23.09.2019. **Accepted for publication:** 10.10.2019.