

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2758126

Способ прогнозирования развития рецидива диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Франциянц Елена Михайловна (RU), Бандовкина Валерия Ахтямовна (RU), Куштова Луиза Беслановна (RU), Николаева Надежда Владимировна (RU), Ишонина Оксана Георгиевна (RU)*

Заявка № 2021109088

Приоритет изобретения 02 апреля 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 26 октября 2021 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 02 апреля 2041 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/574 (2021.08); G01N 33/48 (2021.08); A61B 5/145 (2021.08); G01N 2800/54 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021109088, 02.04.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.04.2021

Дата регистрации:
26.10.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 02.04.2021

(45) Опубликовано: 26.10.2021 Бюл. № 30

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63,
ФГБУ "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Кит Олег Иванович

(72) Автор(ы):

Франциянц Елена Михайловна (RU),
Бандовкина Валерия Ахтямовна (RU),
Куштова Луиза Беслановна (RU),
Николаева Надежда Владимировна (RU),
Ишонина Оксана Георгиевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2647454 C2, 15.03.2018. CN
0109562151 A, 02.04.2019. AZUMA Y. et al.
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) fails to
predict outcome of diffuse large B cell
lymphoma. Leuk Res Rep. 2019; 12: 1-4. KIM D.-
Y. et al. Clinical impacts of inflammatory markers
and clinical factors in patients with relapsed or
refractory diffuse large B-cell lymphoma. (см.
прод.)

(54) Способ прогнозирования развития рецидива диффузной В-крупноклеточной лимфомы

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкогематологии, и предназначено для прогнозирования развития рецидива диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В периферической крови больных на этапах обследования после или до очередного курса противоопухолевой терапии проводят общий анализ крови, определяют содержание элементов красной и белой крови, рассчитывают

соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (N/L). При значении соотношения $N/L \leq 1,9$ прогнозируют ремиссию. При значении соотношения $N/L \geq 3,0$ прогнозируют рецидивирование процесса в течение 6-10 месяцев. Изобретение обеспечивает разработку способа, позволяющего прогнозировать развитие рецидива диффузной В-крупноклеточной лимфомы. 3 пр.

(56) (продолжение):

Blood Res 2019; 54(4): 244-252. STEFANIUK P. et al. The Neutrophil to Lymphocyte and Lymphocyte to Monocyte Ratios as New Prognostic Factors in Hematological Malignancies - A Narrative Review. Cancer Manag Res. 2020; 12: 2961-2977.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/574 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

G01N 33/574 (2021.08); *G01N 33/48* (2021.08); *A61B 5/145* (2021.08); *G01N 2800/54* (2021.08)

(21)(22) Application: **2021109088, 02.04.2021**

(24) Effective date for property rights:
02.04.2021

Registration date:
26.10.2021

Priority:

(22) Date of filing: **02.04.2021**

(45) Date of publication: **26.10.2021** Bull. № 30

Mail address:

**344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14-ya Liniya, 63,
FGBU "Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij
tsentr onkologii" Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii, Kit Oleg Ivanovich**

(72) Inventor(s):

**Frantsiants Elena Mikhailovna (RU),
Bandovkina Valeriia Akhtiamovna (RU),
Kushtova Luiza Beslanovna (RU),
Nikolaeva Nadezhda Vladimirovna (RU),
Ishonina Oksana Georgievna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe biudzhetnoe
uchrezhdenie «Natsionalnyi meditsinskii
issledovatel'skij tsentr onkologii» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) METHOD FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF RECURRENCE OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to hematology oncology, and is intended to predict the development of recurrence of diffuse large B-cell lymphoma. In the peripheral blood of patients at the stages of examination after or before the next course of anticancer therapy, a general blood test is performed, the content of red and white blood elements is determined, and the ratio of neutrophils to lymphocytes

(N/L) is calculated. If the value of the ratio $N/L \leq 1.9$, remission is predicted. If the value of the ratio $N/L \geq 3.0$, recurrence of the process is predicted within 6-10 months.

EFFECT: invention provides the development of a method for predicting the development of recurrence of diffuse large B-cell lymphoma.

1 cl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к онкогематологии, и может быть использовано для прогнозирования развития раннего рецидива у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) является наиболее

5 распространенным типом лимфомы среди взрослых, на долю которой приходится 30-58% неходжкинских лимфом (см. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 1. 2019. National Comprehensive Cancer Network, Plymouth Meeting, PA. [Google Scholar]). DLBCL является гетерогенной и агрессивной лимфомой (см. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(1):12-23. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]; см.
10 Timmerman, J., Herbaux, C., Ribrag, V., Zelenetz, A. D., Houot, R., Neelapu, S. S., Logan, T., Lossos, I. S., Urba, W., Salles, G., Ramchandren, R., Jacobson, C., Godwin, J., Carpio, C., Lathers, D., Liu, Y., Neely, J., Suryawanshi, S., Koguchi, Y., & Levy, R. (2020). Urelumab alone or in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma. *American journal of hematology*, 95(5), 510-520. <https://doi.org/10.1002/ajh.25757>).

У пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой рецидивирующее/рефрактерное заболевание остается основной причиной смертности, несмотря на улучшение клинических исходов при применении ритуксимаба и схем химиотерапии. При стандартной терапии, включающей ритуксимаб плюс циклофосфамид, доксорубицин,
20 винкристин и преднизон (R-CHOP), примерно у одной трети пациентов с DLBCL в конечном итоге развивается рецидивирующее/рефрактерное заболевание (Kinoshita, T., Hatake, K., Yamamoto, K., Higuchi, Y., Murakami, S., Terui, Y., Yokoyama, M., Maruyama, D., Makita, S., Hida, Y., Saito, T., & Tobinai, K. (2021). Safety and pharmacokinetics of polatuzumab vedotin in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 1
25 dose-escalation study. *Japanese journal of clinical oncology*, 51(1), 70-77. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa16>). Спасательная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток является стандартным лечением второй линии при рецидивирующем/рефрактерном DLBCL (NCCN® Guidelines Version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. 2020. (3 February 2020, date last accessed). Однако 3-летняя
30 выживаемость без прогрессирования у пациентов с DLBCL, получающих широко используемые схемы R-ICE (ритуксимаб плюс ифосфамид, карбоплатин и этопозид) и R-DHAP (ритуксимаб плюс высокие дозы цитозинарабинозида, цисплатина и дексаметазона), составляет всего 31% и 42% соответственно (Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell
35 lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-90. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]).

Дополнительные подходы к иммунотерапии, нацеленные на иммунорегуляторные рецепторы могут повысить противоопухолевый иммунитет у больных раком. Передача сигналов через CD137, костимулирующий член суперсемейства рецепторов фактора
40 некроза опухоли (TNFR), может приводить к индукции цитокинов, защите от вызванной активацией гибели клеток и усилению активности цитотоксических Т-клеток, а также может снижать инфильтрация регуляторных Т-клеток в опухоли (см. Chester C, Sanmamed MF, Wang J, Melero I. Immunotherapy targeting 4-1BB: mechanistic rationale, clinical results, and future strategies. *Blood*. 2018;131(1):49-57. [PubMed] [Google Scholar]). В моделях
45 лимфомы мышей обработка агонистами анти-CD137 приводила к длительной противоопухолевой активности, опосредованной естественными киллерами и Т-клетками CD8 (см. Houot R, Goldstein MJ, Kohrt HE, et al. Therapeutic effect of CD137 immunomodulation in lymphoma and its enhancement by Treg depletion. *Blood*. 2009;114(16):3431-3438. [PMC

free article] [PubMed] [Google Scholar]).

В настоящее время при постановке диагноза применяют Международный прогностический индекс (IPI). Показатель IPI рассчитывается с учетом: возраста пациента, уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, показателей эффективности Восточной совместной онкологической группы (ECOG), стадии заболевания и количества локализаций экстранодального поражения (см. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(5):v116-v125. doi:10.1093/annonc/mdv304 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]).

Для больных с агрессивными вариантами неходжкинских лимфом во всем мире используется способ прогнозирования тяжести течения заболевания, эффективности терапии с помощью суммы независимых факторов риска, которые были положены в основу Международного прогностического индекса (International prognostic index, IPI) (см. Shipp M.A., Harrington D.P., Andersen J. et al. International Non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma / *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 987-94; см. Поддубная И.В. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. - Москва: «Медицина», 2007 г., с. 344-345). К лабораторным маркерам неблагоприятного прогноза эффективности лечения относятся следующие:

- уровень экспрессии опухолевыми клетками антигена Ki-67, который определяется иммуногистохимической окраской (см. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. *Am J Hematol.* 2009 Jun; 84(6):338-43). Повышение его уровня при диффузной В-крупноклеточной лимфоме позволяет разграничить пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. В группе лиц с уровнем экспрессии лимфомными клетками антигена Ki-67 более 70% выживаемость статистически значимо ниже, чем у лиц с уровнем экспрессии Ki-67 менее 70%. Точных критериев применения его при других вариантах НХЗЛ не описано;

- концентрация сывороточного бета2-микроглобулина, лактатдегидрогеназы и тимидинкиназы (см. Risk classification for large cell lymphoma using lactate dehydrogenase, beta-2 microglobulin, and thymidine kinase. Suki S, Swan F Jr, Tucker S, Fritsche HA, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, Romaguera J, Hagemeister FB, Velasquez WS, et al. *Leuk Lymphoma.* 1995 Jun; 18(1-2):87-92). Нормальный уровень всех показателей соответствует низкому риску (трехлетняя выживаемость 91%), повышение концентрации одного или двух показателей - среднему риску (трехлетняя выживаемость 36%), а повышение концентрации трех показателей - высокому риску (трехлетняя выживаемость 0%). Определение бета2-микроглобулина проводится дорогостоящим методом иммунопреципитации. Также следует учесть, что повышение его концентрации может происходить при различных аутоиммунных заболеваниях;

- об ухудшении прогноза заболевания свидетельствует обнаружение в опухоли хромосомных перестроек. Хромосомные аномалии специфичны для вариантов НХЗЛ. Так, например, t(8;22) (транслокация генетического материала между 8 и 22 хромосомами) встречается при лимфоме Беркитта (см. Breakpoints of Burkitt's lymphoma t(8;22) translocations map within a distance of 300 kb downstream of MYC. Zeidler R, Joos S, Delecluse HJ, Klobeck G, Vuillaume M, Lenoir GM, Bomkamm GW, Lipp M. *Genes Chromosomes Cancer.* 1994 Apr; 9(4):282-7). Способ предполагает цитогенетическое исследование, до получения результата которого требуется несколько недель. Этого времени нет, когда речь идет о необходимости выбора терапии у больного с быстро прогрессирующей, агрессивной опухолью.

Известен способ прогноза развития раннего рецидива после ауто-стволовыми клетками, у больных гемобластозами (см. патент RU C1 2337712, опубл. 10.11.2008, Бюл. №31). Способ основан на оценке комплекса показателей иммунного статуса у больных гемобластозами в период предшествующий ХТ, по следующим показателям:

- 5 иммунологический регуляторный индекс (ИРИ, CD4/CD8), относительное количество CD4+ и CD8+ Т-клеток в S,G2/M фазах клеточного цикла, относительное количество CD4+ и CD8+ Т-клеток в стадии апоптоза, относительное количество CD4+ и CD8+ Т-клеток памяти, абсолютное количество CD16+NK-клеток, реакция ГЗТ, уровень экспрессии HLA-DR молекул на моноцитах и содержание IgM в сыворотке крови.
- 10 Прогноз строится с помощью последовательной процедуры Вальда с учетом диагностической информативности (значений диагностических коэффициентов, ДК) анализируемых показателей. При суммарной величине положительных ДК $\geq +13,0$ прогнозируют развитие раннего рецидива, а при суммарной величине отрицательных ДК $\leq -17,0$ - прогнозируют благоприятный исход ауто-ТГСК.

- 15 Недостатками данного метода прогноза являются необходимость оценки большого числа разнородных параметров (относительного содержания 6 субпопуляций клеток методом проточной цитометрии, определения концентрации IgM в сыворотке турбодиметрическим методом, проведения реакции ГЗТ). Кроме того, у очень большого числа больных (в 47,5% случаев) прогноз оказывается неопределенным, поскольку
- 20 суммарная величина как положительных, так и отрицательных диагностических коэффициентов не достигает заданных пороговых значений (ДКпор=+13 или ДКпор=-17).

Известен способ раннего прогнозирования характера течения острой респираторной инфекции у детей (см. патент RU 2659384 C1, опубл. 29.06.2018, Бюл. №190 когда при

- 25 поступлении больного в стационар определяют соотношение нейтрофилы/лимфоциты, концентрацию С-реактивного белка, полученные значения носят в формулы расчета линейной дискриминантной функции - ЛДФ1 (неосложненное течение) и ЛДФ2 (осложненное течение), при значении ЛДФ1 больше ЛДФ2 прогнозируется неосложненное течение заболевания.

- 30 Известен способ лечения онкологических заболеваний (см. патент RU 2741701 C1, опубл. 28.01.2021, Бюл. №4), в котором для подбора выбора поддерживающей иммунотерапии, после окончания первичного комплекса лечения злокачественного новообразования молочной железе (РМЖ), сигмовидной кишки и меланомы в периферической крови пациентов определяют общее количество лимфоцитов и
- 35 нейтрофилов, $\text{TNF}\alpha$, $\text{INF}\gamma$, IL2, CD4^+ , CD8^+ , CD19^+ , вычисляют коэффициенты по специальным формулам и в зависимости от полученных результатов назначают ронколейкин, интерферон или 5фторурацил.

- В публикациях описаны способы (см. Vidriales MB, Caballero MD, et al. The number of tumor infiltrating T-cell subsets in lymph nodes from patients with Hodgkin lymphoma is associated with the outcome after first line ABVD therapy. Leuk Lymphoma. 2017; 58(5):1144-1152; Porrata LF, Inwards DJ, Micallef IN, et al. Early lymphocyte recovery post-autologous haematopoietic stem cell transplantation is associated with better survival in Hodgkin's disease. Br J Haematol. 2002; 117(3):629-633), которые позволяют прогнозировать увеличение общей и
- 40 беспрогрессивной выживаемости у больных лимфомой Ходжкина с помощью определения абсолютного количества лимфоцитов периферической крови более 500 клеток/мкл на 15-й день после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

К недостаткам можно отнести недостаточную изученность такого способа

прогнозирования. В частности, нет информации по чувствительности и специфичности описываемых прогностических факторов.

Barrans S. et al. свидетельствует о том, что у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получающих терапию R-CHOP (т.е. лечение с применением ритуксимаба), перестройки гена MYC являются неблагоприятным прогностическим фактором (см. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab., Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, Roman E, Jack A.J Clin Oncol. 2010 Jul 10; 28(20):3360-5. Epub 2010 May 24). Трехлетняя выживаемость пациентов составила 35% против 61% без перестройки гена MYC.

Данный подход пригоден для пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, но требует одновременного применения двух методов: иммуногистохимического метода для определения экспрессии гена MYC и FISH-метода (fluorescent in situ hybridization - (флюоресценция в месте гибридизации) для непосредственного выявления перестройки данного гена. FISH-метод требует дорогостоящего оборудования, компьютерной базы с программным обеспечением. Кроме того, способ позволяет прогнозировать только 3-летнюю общую выживаемость, тогда как в онкологии общепринятым периодом наблюдения является 5-летний. Данный метод не дает возможность своевременно прогнозировать развитие рецидива.

Общий анализ крови (ОАК) - недорогой и простой в выполнении диагностический тест, широко используемый в повседневной клинической практике. Это имеет большое значение в диагностике и мониторинге различных заболеваний. Несмотря на то, что ОАК используется годами, новые приложения все еще открываются. В последнее время многочисленные исследования были сосредоточены на изучении доли различных типов лейкоцитов в различных заболеваниях (см. Stefaniuk, P, Szymczyk, A., & Podhorecka, M. (2020). The Neutrophil to Lymphocyte and Lymphocyte to Monocyte Ratios as New Prognostic Factors in Hematological Malignancies - A Narrative Review. Cancer management and research, 12, 2961-2977. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S245928>). Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR) кажутся наиболее ценными параметрами (см. Forget P, Khalifa C, Defour JP, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes. 2017;10(1):12. doi:10.1186/s13104-016-2335-5 [PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]).

NLR уже зарекомендовал себя как полезный параметр для прогнозирования инфекционных заболеваний (см. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, et al. The utility of peripheral blood leucocyte as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2019;78(5):339-348. doi:10.1016/j.jinf.2019.02.006 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]), воспалительных состояний (см. Sarikaya M, Dogan Z, Ergul B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a sensitive marker in diagnosis of celiac disease. Ann Gastroenterol. 2014;27:431-432. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]), неотложных хирургических состояний (см. Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Surg. 2020;219(1):154-163. doi:10.1016/j.amjsurg.2019.04.018 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]), послеоперационных осложнений (см. Vulliamy P, McCluney S, Mukherjee S, et al. Postoperative elevation of the neutrophil: lymphocyte ratio predicts complications following esophageal resection. World J Surg. 2016;40(6):1397-1403. doi:10.1007/s00268-016-3427-z [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]). Его также можно использовать для стратификации смертности при серьезных сердечных событиях (см. Vulliamy P, McCluney S, Mukherjee

S, et al. Postoperative elevation of the neutrophil: lymphocyte ratio predicts complications following esophageal resection. *World J Surg.* 2016;40(6):1397-1403. doi:10.1007/s00268-016-3427-z [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]). Несколько исследований показали значение NLR как прогностического фактора у пациентов с солидными опухолями, такими как рак желудка (см. Sun J, Chen X, Gao P, et al. Can the neutrophil to lymphocyte ratio be used to determine gastric cancer treatment outcomes? A systematic review and meta-analysis. *Dis Markers.* 2016;7862469. doi:10.1155/2016/7862469. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]), рак молочной железы (см. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):2. doi:10.1186/s13058-016-0794-1 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]), рак головы и шеи (см. Yu Y, Qian L, Cui J. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: a meta-analysis of 7,219 patients. *Mol Clin Oncol.* 2017;7(3):498-506. doi:10.3892/mco.2017.1342 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]), печеночно-клеточная карцинома (см. Zheng J, Cai J, Li H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: a meta-analysis and systematic review. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(3):967-981. doi:10.1159/000485396 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]), рак легких (см. Yu Y, Qian L, Cui J. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: a meta-analysis of 7,219 patients. *Mol Clin Oncol.* 2017;7(3):498-506. doi:10.3892/mco.2017.1342 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]), рак пищевода (см. Pirozzolo G, Gisbertz SS, Castoro C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2019;11(7):3136-3145. doi:10.21037/jtd.2019.07.30 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]), меланома (см. Ding W, Laplant B, Witzig TE, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in relapsed low grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017;130:4055. [Google Scholar]). Аналогичным образом, применение LMR в качестве прогностического фактора находится в стадии тщательного изучения. Имеются убедительные доказательства его значения при формировании прогноза сердечно-сосудистых заболеваний и солидных опухолей (см. Gu L, Li H, Chen L, et al. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7(22): 31926-31942. doi:10.18632/oncotarget.7876 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]). Хотя прогностическая роль NLR и LMR неоспорима для многих солидных опухолей, она все еще неясна для многих типов лейкозов и лимфом.

Высокий NLR отражает уменьшение количества лимфоцитов и повышенное количество нейтрофилов в микроокружении опухоли. Абсолютное количество нейтрофилов может служить маркером системного воспаления, что создает благоприятную среду для развития злокачественных опухолей. Напротив, абсолютное количество лимфоцитов отражает иммуносупрессию, которая связана с плохим исходом при ряде солидных и гематологических злокачественных новообразований (Beltran В.Е. et al., 2019). Многочисленные исследования доказали, что воспаление играет решающую роль в возникновении, росте и прогрессировании опухоли (Mu S. et al., 2018).

Техническим результатом настоящего изобретения является разработка способа, позволяющего прогнозировать развитие рецидива диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Технический результат достигается тем, что в периферической крови больных на этапах обследования после или до очередного курса противоопухолевой терапии, методом общеклинического анализа определяют содержание элементов красной и белой крови, рассчитывают соотношение нейтрофилов к лимфоцитам: N/L при значении

соотношения $N/L \leq 1,9$ у.е. прогнозируют ремиссию, при значении соотношения $N/L \geq 3,0$ у.е. прогнозируют рецидивирование процесса в течение 6-10 месяцев.

Способ осуществляется следующим способом:

В периферической крови больных на этапах обследования после или до очередного курса противоопухолевой терапии, методом общеклинического анализа определяют содержание элементов красной и белой крови. Кровь для общего анализа крови могут брать как из пальца, так и из вены. Желательно сдавать анализ натощак или после последнего приема пищи должно пройти минимум 4-5 часов. Следует исключить употребление накануне жирной пищи, нельзя сдавать анализ пока в крови находится алкоголь. Допустимо проведение исследования ОАК как автоматическими, так и ручными методами. Далее, используя результаты ОАК, рассчитывают соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (N/L). В случае, когда соотношение N/L составляет $\leq 1,9$ у.е. прогнозируют ремиссию, когда N/L превышает $\geq 3,0$ у.е. прогнозируют рецидивирование процесса в течение 6-10 месяцев.

Предложенным способом был рассчитан прогноз 47 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Из них 31 пациент составил группу, на момент исследований, находящихся в состоянии ремиссии, а у 16 человек установлено рецидивирование заболевания. В группе больных с выявленными рецидивами по результатам прогнозирования IPI методом только у 3 пациентов предполагали неэффективность проводимого лечения, тогда как у 13 человек при использовании IPI метода предполагали высокую эффективность терапии. Использование метода расчета коэффициента соотношения нейтрофилов к лимфоцитам в группе больных с рецидивами предполагалось 100% низкая эффективность проводимой терапии.

При использовании IPI метода для прогнозирования исхода заболевания у 2 больных из группы с ремиссией прогнозировали низкую эффективность терапии, а у 29 - высокую эффективность проводимой терапии. При использовании нашего метода расчета коэффициента соотношения нейтрофилов к лимфоцитам благоприятный исход предполагали только у 22 пациентов данной группы, у 9 предполагали развитие рецидивов. В результате дальнейшего наблюдения на данный момент у 7 из обозначенных пациентов, входящих в группу риска установлено возникновения рецидива заболевания в сроки 6-10 месяцев после проведенного лечения с хорошим эффектом.

Результаты прогнозирования методом N/L показывают высокую чувствительность и специфичность данного метода. Чувствительность метода составила 100% при специфичности 92%.

Приводим клинические примеры применения способа.

Пример №1. Больной Р., 25.04.1993 г.р., поступил в отделение онкогематологии 30.03.2016 г. с диагнозом: (С83.3) Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением шейно-подчелюстных лимфатических узлов, селезенки, St IIIb. Клиническая группа 2.

Жалобы: общая слабость, утомляемость, потливость, субфебрильная температура тела в вечернее время суток ($37,2-37,3^{\circ}\text{C}$), увеличение шейных лимфатических узлов.

Самостоятельно обратился в ФГБУ «РНИОИ» МЗ России 01.03.2016 г.

Консультирован ЛОР - онкологом: Заключение: гиперплазия носоглоточной миндалины, хронический синусит.

УЗИ щитовидной железы, лимфатических узлов шеи от 02.03.2016г.: Заключение: диффузные изменения, мелкокистозные образования щитовидной железы. Шейные лимфоузлы справа 1,6см, слева 1,7см; подчелюстные лимфоузлы справа 1,3см, слева 1,8см.

МРТ головного мозга от 04.03.2016г.: признаков опухолевого поражения носоглотки

нет, придаточные пазухи без патологии.

РФЭС: гиперплазия лимфоидной ткани носоглотки, подслизистое образование (киста) левой 1/2 носоглотки.

СРКТ органов грудной клетки 03.03.16: патологических образований осмотренных
5 органов не выявлено.

04.03.2016г. выполнена трепан-биопсия лимфатического узла шеи.

Гистологический анализ гиперплазия лимфоидной ткани, необходимо выполнить ИГХ.

Иммуногистохимическое исследование: диффузная В-крупноклеточная лимфома.
10 УЗИ органов брюшной полости от 24.03.2016 г.: очаговые образования селезенки 0, 9- 2,2 см.

Миелограмма от 25.03.2016 г.: костно-мозговой пунктат полиморфный клеточный, представлены все ростки кроветворения. Костно-мозговые индексы близки к норме. Обнаружены мегакарициты всех степеней зрелости. Атипичные клетки не обнаружены.

15 В общем анализе крови от 25.03.2016 г.: гемоглобин - 117 г/л, эритроциты - $3,56 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 5 мм/час, тромбоциты - 200×10^9 /л, лейкоциты - $5,13 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 1%, палочкоядерные - 9%, сегментоядерные - 52%, лимфоциты - 32%, моноциты - 6%. N/L = 1,9 у.е.

20 Международный прогностический индекс:

возраст - младше 60 лет - 0 баллов

стадия - IIIВ - 1 балл

число экстранодальных органов - нет - 0 баллов

уровень ЛДГ - 239 Ед/л - 0 баллов

25 общесоматический статус (ECOG) - 2 балла - 0 баллов

Итог - 1 балл, следует прогнозировать высокую эффективность терапии.

По предполагаемому способу соотношение N/L составляет 1,9 у.е. в данном случае следует прогнозировать высокую эффективность терапии.

30 Проведенное лечение: с марта 2016 г. по сентябрь 2016 г. 8 курсов полихимиотерапии по схеме R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон).

Эффект терапии: положительный (достигнута полная ремиссия, общая и безрецидивная выживаемость - 4 года и 5 месяцев).

По данным ОАК (после каждого проведенного курса ПХТ):

35 1 курс ПХТ: гемоглобин - 119 г/л, эритроциты - $4,05 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 5 мм/час, тромбоциты - 232×10^9 /л, лейкоциты - $4,92 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 3%, палочкоядерные - 7%, сегментоядерные - 36%, лимфоциты - 40%, моноциты - 14%.

40 2 курс ПХТ: гемоглобин - 122г/л, эритроциты - $4,12 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 6мм/час, тромбоциты - 233×10^9 /л, лейкоциты - $3,18 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 1%, палочкоядерные - 17%, сегментоядерные - 32%, лимфоциты - 41%, моноциты - 19%.

45 3 курс ПХТ: гемоглобин -117г/л, эритроциты - $3,51 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 5 мм/час, тромбоциты - 344×10^9 /л, лейкоциты - $4,21 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 0%, палочкоядерные -1 5%, сегментоядерные - 30%, лимфоциты -42%, моноциты - 13%.

4 курс ПХТ: гемоглобин - 101г/л, эритроциты - $3,9 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 50 мм/час, тромбоциты - $\times 10^9$ /л, лейкоциты - $3,18 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 0%,

палочкоядерные - 10%, сегментоядерные - 42%, лимфоциты - 36%, моноциты - 5%.

5 5 курс ПХТ: гемоглобин - 112 г/л, эритроциты - $3,66 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 12 мм/час, тромбоциты - 216×10^9 /л, лейкоциты - $3,54 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 3%, палочкоядерные - 10%, сегментоядерные - 32%, лимфоциты - 38%, моноциты - 17%.

10 8 курс ПХТ: гемоглобин - 123 г/л, эритроциты - $4,0 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 20 мм/час, тромбоциты - 232×10^9 /л, лейкоциты - $2,48 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 1%, палочкоядерные - 14%, сегментоядерные - 38%, лимфоциты - 43%, моноциты - 18%.

15 После 8 курсов полихимиотерапии достигнута полная ремиссия (СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза 05.10.2016 г.: онкопатологии не выявлено, лимфоузлы шеи, внутригрудные, забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Отмечено улучшение общего самочувствия, исчезновение В-симптомов). Ремиссия сохраняется в течение 53 месяцев.

Пример №2.

20 Больная К., 06.10.1986 г.р., поступила в отделение онкогематологии 07.06.2016 г. с диагнозом: (С83.3) Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с поражением левой молочной железы, надключичных, подкрыльцовых лимфатических узлов слева, st ПАЕ. Клиническая группа 2.

Жалобы на общую слабость, потерю веса, повышенную потливость, опухоль в левой подкрыльцовой области и левой молочной железе, кровянистые выделения из соска левой молочной железы.

25 Анамнез заболевания: заболела в апреле 2016 года, когда обнаружила опухоль в левой молочной железе. Обследовалась по месту жительства, где выполнена пункционная биопсия. Цитологический анализ: Неходжкинская лимфома.

Обратилась в ФГБУ «РНИОИ» МЗ России 25.04.2016 г., выполнен пересмотр цитологических препаратов, подтвержден диагноз Неходжкинская лимфома.

30 СРКТ головного мозга, органов шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 25.04.2016 г.: лимфоузлы шеи не увеличены. Узловых образований щитовидной железы нет. В левой молочной железе опухолевый узел 3,5 x 3 см, аксиллярный лимфоузел слева до 3,4 см.

26.04.2016 г. в условиях КДО выполнена трепан-биопсия подкрыльцового лимфоузла.

35 Гистологический анализ: Неходжкинская лимфома. Иммуногистохимический анализ: Диффузная В-крупноклеточная лимфома, анапластический вариант.

Миелограмма от 20.05.2016 г.: костно-мозговой пунктат полиморфный, клеточный, представлены все ростки кроветворения. В гранулоцитарном ростке преобладают молодые формы клеток. Атипичные клетки не обнаружены.

40 В общем анализе крови: гемоглобин - 134 г/л, эритроциты - $4,7 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 27 мм/час, тромбоциты - 253×10^9 /л, лейкоциты - $8,63 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 1%, палочкоядерные - 15%, сегментоядерные - 61%, лимфоциты - 17%, моноциты - 6%. Соотношение N/L 4,5.

Международный прогностический индекс:

45 возраст - младше 60 лет - 0 баллов

стадия - ПАЕ - 0 балл

число экстранодальных органов - 1 - 0 баллов

уровень ЛДГ - Ед/л - 0 баллов

общесоматический статус (ECOG) - 2 балла - 0 баллов

Итог - 0 баллов, группа низкого риска, прогнозирование высокой эффективности терапии.

Соотношение N/L = 4,5, в данном случае следует прогнозировать низкую
5 эффективность терапии.

Проведенное лечение: с июня 2016 г. по декабрь 2016 г. 8 курсов полихимиотерапии по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон).

По данным ОАК (после каждого проведенного курса ПХТ):

1 курс ПХТ: гемоглобин - 124 г/л, эритроциты - $4,36 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 17 мм/час,
10 тромбоциты - 278×10^9 /л, лейкоциты - $10,91 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 1%, базофилы - 0%, миелоциты - 1%, юные - 0%, палочкоядерные - 15%, сегментоядерные - 62%, лимфоциты - 18%, моноциты - 6%.

2 курс ПХТ: гемоглобин - 120 г/л, эритроциты - $4,17 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 21 мм/час,
15 тромбоциты - 237×10^9 /л, лейкоциты - $13,58 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 1%, базофилы - 0%, миелоциты - 1%, юные - 0%, палочкоядерные - 14%, сегментоядерные - 64%, лимфоциты - 18%, моноциты - 7%.

5 курс ПХТ: гемоглобин - 117 г/л, эритроциты - $3,94 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 25 мм/час,
20 тромбоциты - 265×10^9 /л, лейкоциты - $5,8 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 0%, базофилы - 0%, миелоциты - 0%, юные - 0%, палочкоядерные - 8%, сегментоядерные - 57%, лимфоциты - 15%, моноциты - 9%.

8 курс ПХТ: гемоглобин - 114 г/л, эритроциты - $3,76 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 24 мм/час,
25 тромбоциты - 354×10^9 /л, лейкоциты - $19,54 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 0%, базофилы - 0%, миелоциты - 0%, юные - 0%, палочкоядерные - 9%, сегментоядерные - 61%, лимфоциты - 15%, моноциты - 4%..

Эффект терапии: в июне 2017 г. активация процесса в левой молочной железе, выполнена пункционная биопсия. Цитологический анализ «неходжкинская лимфома».
30 Состояние расценено как ранний рецидив через 6 месяцев.

Пример №3.

Больной И., 26.08.1952 г.р., поступил в отделение онкогематологии 25.05.2016 г. с диагнозом: (C83.3) Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением желудка, подчелюстных, шейных, подмышечных, паховых, внутригрудных, забрюшинных
35 лимфатических узлов, легких, прямой кишки, St IVB. Клиническая группа 2.

Жалобы: на увеличение шейных лимфатических узлов, периодические боли в эпигастрии, не связанные с приемом пищи, потливость.

Увеличение шейно-подчелюстных лимфоузлов отмечает с 2014 г., не обследовался, не лечился. В январе 2016 г. начал беспокоить кашель и периодические боли в
40 эпигастрии, лечился симптоматически без выраженного эффекта. Обследовался по месту жительства, при выполнении ФЭГДС: выявлена опухоль желудка.

Гистологический анализ: высокодифференцированная аденокарцинома.

Пациент обратился в ФГБУ «РНИОИ» МЗ России 25.04.2016 г.

ФЭГДС от 26.04.2016 г.: выраженная лимфоидная инфильтрация с эрозивным компонентом. Эрозивно-язвенное поражение выходного отдела желудка. Лейкоплакия
45 слизистой нижней трети пищевода.

Гистологический анализ: диагноз склоняется к неходжкинской лимфоме.

Иммуногистохимический анализ: В-крупноклеточная лимфома, CD20+.

СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 26.04.2016г.: в

легких множественные очаги с обеих сторон до 1 см, внутригрудные лимфоузлы все группы 3,2 см, забрюшинные лимфоузлы все группы до 2,6 см. Надключичные лимфоузлы с 2-х сторон 1 см, аксиллярные с 2-х сторон 2,1 см, паховые лимфоузлы справа 4,6 см, слева 3,2 см, неравномерное утолщение стенки прямой кишки до 2 см.

5 УЗИ органов брюшной полости, периферических лимфоузлов от 27.05.16: спленомегалия 17,0x5,9 см, забрюшинные, мезентериальные лимфоузлы 22 мм. Шейные лимфоузлы справа 18 мм, слева 15 мм, надключичные справа 15 мм, слева 10 мм, подключичные слева 16 мм. Подмышечные справа до 20 мм, слева 19 мм множественные.

10 Миелограмма: костно-мозговой пунктат полиморфный клеточный, представлены все ростки кроветворения. Эритроидный росток незначительно сужен. Индексы созревания клеток в пределах нормы. Обнаружено до 1,6% недифференцированных бластных клеток.

15 В общем анализе крови: гемоглобин - 110 г/л, эритроциты - $5,12 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 11 мм/час, тромбоциты - 256×10^9 /л, лейкоциты - $8,75 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 3%, палочкоядерные - 19%, сегментоядерные - 51%, лимфоциты - 21%, моноциты - 7%.

Международный прогностический индекс:

возраст - младше 60 лет - 1 балл

20 стадия - IVB - 1 балл

число экстранодальных органов - 2 - 1 балл

уровень ЛДГ - 209 Ед/л - 0 баллов

общесоматический статус (ECOG) - 2 балла - 0 баллов

25 Итог - 3 балла, группа высокого промежуточного риска, прогнозирование низкой эффективности терапии.

По предполагаемому способу в данном случае следует прогнозировать низкую эффективность терапии. N/L = 3,3.

30 Проведенное лечение: с мая 2016 г. по апрель 2017 г. проведено 9 курсов полихимиотерапии (3 курса 2 линии): 1,2 курсы по схеме СОР (циклофосфан, винкристин, преднизолон), 3,4 курсы по схеме СНОР (циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон), 5 курс по схеме R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон), 6 курс по схеме ViGEPP (гемцитабин, винорелбин, дакарбазин, дексаметазон), 7, 8 курсы по схеме R-ViGEPP (гемцитабин, винорелбин, дакарбазин, дексаметазон, ритуксимаб), 9 курс (циклофосфан, дексаметазон).

35 По данным ОАК (после каждого проведенного курса ПХТ):

1 курс ПХТ: гемоглобин - 105 г/л, эритроциты - $4,93 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 13 мм/час, тромбоциты - 237×10^9 /л, лейкоциты - $6,84 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 3%, базофилы - 0%, миелоциты - 0%, юные - 0%, палочкоядерные - 19%, сегментоядерные - 50%, лимфоциты - 22%, моноциты - 10%.

40 2 курс ПХТ: гемоглобин - 108 г/л, эритроциты - $5,04 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 16 мм/час, тромбоциты - 247×10^9 /л, лейкоциты - $11,49 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 0%, базофилы - 0%, миелоциты - 0%, юные - 0%, палочкоядерные - 19%, сегментоядерные - 53%, лимфоциты - 21%, моноциты - 8%.

45 3 курс ПХТ: гемоглобин - 108 г/л, эритроциты - $5,61 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 32 мм/час, тромбоциты - 235×10^9 /л, лейкоциты - $7,73 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 2%, базофилы - 0%, миелоциты - 0%, юные - 0%, палочкоядерные - 17%, сегментоядерные - 56%, лимфоциты - 20%, моноциты - 16%.

5 курс ПХТ: гемоглобин - 105 г/л, эритроциты - $4,44 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 36 мм/час, тромбоциты - 265×10^9 /л, лейкоциты - $6,41 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 1%, базофилы - 0%, миелоциты - 0%, юные - 0%, палочкоядерные - 19%, сегментоядерные - 51%, лимфоциты - 18%, моноциты - 10%.

6 курс ПХТ: гемоглобин - 103 г/л, эритроциты - $4,27 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 61 мм/час, тромбоциты - 323×10^9 /л, лейкоциты - $9,01 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 7%, базофилы - 0%, миелоциты - 0%, юные - 0%, палочкоядерные - 19%, сегментоядерные - 52%, лимфоциты - 16%, моноциты - 12%.

7 курс ПХТ: гемоглобин - 103 г/л, эритроциты - $4,13 \times 10^{12}$ /л, СОЭ - 51 мм/час, тромбоциты - 387×10^9 /л, лейкоциты - $11,66 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы - 0%, базофилы - 0%, юные - 0%, миелоциты - 2%, палочкоядерные - 19%, сегментоядерные - 51%, лимфоциты - 16%, моноциты - 17%.

Эффект терапии: отрицательный (достигнута неполная ремиссия, безрецидивная выживаемость - 10 месяцев). После 6 курсов полихимиотерапии достигнута неполная ремиссия. Через 10 месяцев возник ранний рецидив (СРКТ от органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 12.02.2018 г.: множественные забрюшинные лимфоузлы 1,4 см, малого таза до 1,7 см, брыжеечные множественные до 1,7 см, внутригрудные 1,1 - 1,8 см. При ФЭГДС от 13.02.2018 г.: лимфопролиферативное поражение 12-перстной кишки. Повторная ФЭГДС от 09.04.2018 г.: лимфопролиферативное поражение 12-перстной кишки. Гистологический анализ: неходжкинская лимфома.

Предложенный способ позволяет выделить больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые имеют значимо большую вероятность развития раннего рецидива после каждого курса химиотерапии, что позволяет своевременно скорректировать тактику дальнейшего ведения больного.

Технико-экономическая эффективность способа заключается в том, что он является более простым и экономичным, за счет использования минимального количества исследуемого материала и отсутствия необходимости проводить дополнительный забор крови в период выхода больного из лейкопении.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования развития рецидива диффузной В-крупноклеточной лимфомы, заключающийся в том, что в периферической крови больных на этапах обследования после или до очередного курса противоопухолевой терапии проводят общий анализ крови, определяют содержание элементов красной и белой крови, рассчитывают соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (N/L) и при значении соотношения $N/L \leq 1,9$ прогнозируют ремиссию, при значении соотношения $N/L \geq 3,0$ прогнозируют рецидивирование процесса в течение 6-10 месяцев.