

26. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., R Casaburi et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.*– 2005. 26 [5]: 948–968.
27. Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Бостанов Д.Е. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функции легких у детей после алогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022–21 (2): 140–145.
Kudinova T.V., Skvortsova Yu.V., Bostanov D.E. Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of lung function in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2022–21 (2): 140–145. (In Russ.).
28. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., C. P. M. van der Grinten, Brusasco V. et al. Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.*– 2005. 26(4): 720–735.

29. Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Resp.Med.J.*– 1994. 1: 28–37.
30. Michael J., Hughes B., Neil B. Pride. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2012. 186(2):132–139.

Статья поступила / Received 20.09.24
Получена после рецензирования / Revised 02.12.24
Принята в печать / Accepted 02.12.24

Сведения об авторах

Кудинова Татьяна Владимировна, заведующий отделением функциональной диагностики и визуализации Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле», врач отделения функциональной диагностики¹.
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-5608-8097

Скворцова Юлия Валериевна, д.м.н., профессор, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2¹.
E-mail: Yuliya.Skvortsova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-0566-053X

Карелин Александр Фёдорович, к.м.н., заместитель генерального директора¹, директор Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле»¹.
E-mail: Alexandr.Karelin@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-6383-2822

Бостанов Даулет Енусович, врач отделения функциональной диагностики и визуализации Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле»¹, врач отделения инструментальной диагностики² E-mail: daulet.bostanov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-9577-8717

Лукина Ольга Фёдоровна, д.м.н., профессор, врач функциональной диагностики¹. E-mail: olukina@yandex.ru.ru.

Тихомирова Евгения Анатольевна, к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики¹. E-mail: Evgeniya.Tikhomirova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-9652-4113

Стефанкина Екатерина Васильевна, врач отделения функциональной диагностики¹. E-mail: ekaterina.stefankina@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-4493-7132

Захарова Анна Юрьевна, врач отделения функциональной диагностики¹. E-mail: anna.zacharova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-7801-2034

Балашов Дмитрий Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2¹.
E-mail: Dmitry.Balashov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-2689-0569

Шелихова Лариса Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1¹.
E-mail: Larisa.Shelikhova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-0520-5630

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Кудинова Татьяна Владимировна.
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru

About authors

Kudinova Tatyana V., head of Functional Diagnostics and Visualization Dept of the Medical and Rehabilitation Research Center «Russkoe Pole», physician of the Functional Diagnostics Dept¹. E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-5608-8097

Skvortsova Yuliya V., DM Sci (habil.), professor, hematologist at Hematopoietic Stem Cell Transplantation Dept No. 2¹. E-mail: Yuliya.Skvortsova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-0566-053X

Karelin Alexander F., PhD Med, deputy general director¹, director of the Medical and Rehabilitation Research Center «Russkoe Pole»¹.
E-mail: Alexandr.Karelin@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-6383-2822

Bostanov Daulet E., physician at Functional Diagnostics and Visualization Dept of the Medical and Rehabilitation Scientific Center «Russkoye Pole»¹, physician at Instrumental Diagnostics Dept² E-mail: daulet.bostanov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-9577-8717

Lukina Olga F., DM Sci (habil.), professor, physician of functional diagnostics¹. E-mail: olukina@yandex.ru.ru.

Tikhomirova E. A., PhD Med, head of Functional Diagnostics Dept¹. E-mail: Evgeniya.Tikhomirova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-9652-4113

Stefankina Ekaterina V., physician of the functional diagnostics Dept¹. E-mail: ekaterina.stefankina@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-4493-7132

Zacharova Anna Yu., physician at Functional Diagnostics Dept¹. E-mail: anna.zacharova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-7801-2034

Balashov Dmitry N., DM Sci (habil.), professor, head of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Dept No. 2¹. E-mail: Dmitry.Balashov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-2689-0569

Shelikhova Larisa N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 1¹. E-mail: Larisa.Shelikhova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-0520-5630

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Kudinova Tatyana V.
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru

Для цитирования: Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Карелин А.Ф., Бостанов Д.Е., Лукина О.Ф., Тихомирова Е.А., Стефанкина Е.В., Захарова А.Ю., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н. Диффузионная способность легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Медицинский алфавит. 2024; (32): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-46-50>

For citation: Kudinova T.V., Skvortsova Yu. V., Karelin A.F., Bostanov D.E., Lukina O.F., Tikhomirova E. A., Stephankina E.V., Zakharova A. Yu., Balashov D.N., Shelikhova L.N. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity in children with oncohematological diseases after hematopoietic stem cell transplantation. *Medical alphabet*. 2024; (32): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-46-50>

DOI: 10.33667/2078-5631-2024-32-50-54

Отдаленные побочные эффекты нейротоксичности противоопухолевой терапии у детей, излеченных от лимфоидных опухолей

Е. И. Кузнецова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Совершенствование диагностики и лечения детей с лимфоидными опухолями (ЛО) способствует увеличению числа излеченных пациентов. Противоопухолевая терапия оказывает побочное влияние на нервную систему, и может приводить к нейротоксическим последствиям. В связи с увеличением продолжительности жизни излеченных от ЛО детей, актуальна оценка отдаленных нейротоксических эффектов противоопухолевой терапии.

Цель: на основании данных литературы изучить отдаленные побочные нейротоксические эффекты противоопухолевой терапии у излеченных от ЛО детей.

Материал и методы. При написании обзора литературы проведен анализ данных в специализированных медицинских базах Pubmed, Scopus, Web of Science по исследованиям у детей, излеченных от лимфоидных опухолей 1993 по 2023 год.

Результаты. У излеченных детей от лимфоидных опухолей отдаленные нейротоксические эффекты терапии, содержащей метотрексат в высоких дозах, проявляются нейрокогнитивным снижением и структурными изменениями головного мозга. Поздняя периферическая

нейропатия, вызванная винкристином, влияет на качество жизни пациентов в физическом и социальном аспекте. Однако, не определены прогностические параметры отдаленных нейротоксических эффектов у излеченных от ЛО детей. Вопросы наблюдения за пациентами в отдаленные сроки недостаточно изучены. Это будет способствовать проведению реабилитации и длительному наблюдению за пациентами с онкогематологическими заболеваниями, и улучшению качества их жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: отдаленная нейротоксичность, химиотерапия, онкология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Long-term side effects of neurotoxicity of antitumor therapy in children who survived lymphoid tumors

E. I. Kuznetsova

N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Improving the diagnosis and treatment of children with lymphoid tumors (LT) contributes to an increase in the number of cured patients. Antitumor therapy has a side effect on the nervous system, and can lead to neurotoxic consequences. Due to the increased life expectancy of children cured of LT, the assessment of the long-term neurotoxic effects of antitumor therapy is relevant.

Objective: based on the literature data, to study the long-term neurotoxic side effects of antitumor therapy in children cured of LT.

Material and methods. When writing a literature review, data were analyzed in specialized medical databases Pubmed, Scopus, Web of Science on research in children cured of lymphoid tumors from 1993 to 2023.

Results. In cured children from lymphoid tumors, the long-term neurotoxic effects of therapy containing methotrexate in high doses are manifested by neurocognitive decline and structural changes in the brain. Late peripheral neuropathy caused by vincristine affects the quality of life of patients in physical and social aspects. However, the prognostic parameters of long-term neurotoxic effects in children cured of LT have not been determined. The issues of monitoring patients in the long term have not been sufficiently studied. This will contribute to the rehabilitation and long-term follow-up of patients with oncohematological diseases, and improve their quality of life.

KEYWORDS: neurotoxicity, chemotherapy, oncology.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Совершенствование диагностики и лечения больных с лимфоидными опухолями (ЛО) способствует увеличению числа излеченных пациентов и продолжительности их жизни. С применением современных протоколов интенсивной химиотерапии (ХТ) и иммунотерапии, достигнута многолетняя выживаемость у $96,5 \pm 2,4\%$ детей с высокоагрессивными В-клеточными лимфомами, $85,67 \pm 11,15\%$ у детей с анапластической крупноклеточной лимфомой и $97,7 \pm 1,3\%$ у пациентов с лимфомой Ходжкина даже при распространенных стадиях опухолевого процесса [1, 2, 3]. Полученные успехи при лечении детей с лимфомами были адаптированными во взрослой практике. Так, благодаря внедрению педиатрических программ, существенно улучшились результаты лечения анапластической крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта у взрослых (показатели общей выживаемости больных достигли 88%) [4, 5]. Вместе с эффективным противоопухолевым действием, увеличением выживаемости больных с лимфомами и лейкозами, многие препараты обладают потенциальной нейротоксичностью, оказывают побочное влияние на нервную систему, и могут приводить к отдаленным нейротоксическим последствиям [6].

Одним из основных противоопухолевых препаратов при лечении детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ), является метотрексат (МТХ) – антиметаболит, относящийся к аналогам фолиевой кислоты. Нейротоксичность считается серьезным побочным эффектом этого препарата из-за способности проникать через гемато-энцефалический барьер, и оказывать прямое токсическое воздействие на центральную нервную систему (ЦНС). МТХ применяется в высоких дозах (не менее 1 г/м^2), что приводит к нейротоксическим осложнениям [7]. Основным отдаленным осложнением терапии

МТХ является лейкоэнцефалопатия. Этот синдром связан с интратекальным введением препарата, или системным МТХ в высоких дозах, а также усиливается радиотерапией. Клинически нарушения проявляются сонливостью, судорогами, атаксией, гемипарезом. МРТ-исследование позволяет выявить признаки атрофии головного мозга и диффузного поражения белого вещества. Симптомы развития когнитивных нарушений появляются через месяцы или годы после лечения препаратом. В исследовании Cheung Y.T, et. al., проведенном у 309 пациентов с ОЛЛ показано, что эпизоды острой лейкоэнцефалопатии, возникающие во время химиотерапии МТХ, являются фактором повышенного риска отдаленных нейроповеденческих проблем и МРТ- признаками поражения белого вещества лобных отделов головного мозга. У излеченных от ОЛЛ пациентов имелись низкие показатели объема памяти, скорости обработки информации и исполнительных функций. Авторы предполагают, что нейрокогнитивные нарушения выявляются раньше, чем структурные повреждения мозга, определяемые только с помощью МРТ [8].

Патогенез нейротоксичности, связанной с МТХ, может включать изменения во внутриклеточных метаболических процессах вследствие дефицита фолиевой кислоты, вызванного препаратом, что в свою очередь, может привести к демиелинизации и повышению уровня гомоцистеина, который может метаболизироваться в возбуждающие нейромедиаторы, вызывая нейротоксичность [9]. В развитии синдромов нейротоксичности, вызванной МТХ, могут играть роль генетические факторы. Различные аллели генов, участвующих в транспорте МТХ, его клиренсе и метаболизме, могут усиливать проявления токсичности. Кроме того, гены, ответственные за метаболизм фолиевой кислоты также косвенно могут

определять проявления нейротоксичности при лечении МТХ. Так, полиморфизмы метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR* C677T(rs1901133)) ассоциированы с более частыми проявлениями нейротоксичности МТХ [10]. МТХ индуцирует окислительный стресс и связанное с этим увеличение апоптоза, что подтверждает роль окислительного стресса в развитии нейротоксичности в связи с введением препарата [11].

Проблема отдаленных нейротоксических последствий терапии в детской онкологии требует мультидисциплинарного подхода и обсуждается в международных экспертных группах по изучению осложнений, вызванных химиотерапией. Согласно Рекомендациям Группы детской онкологии в США и Голландской группы детской онкологии, в отдаленные сроки после установления диагноза, целесообразно проводить скрининг нейрокогнитивных функций у пациентов, получивших противоопухолевое лечение [12]. Недавние исследования показали, что пациентам, излеченным от детского рака, получившим МТХ в высоких дозах рекомендуется проводить скрининг на наличие отсроченных нейрокогнитивных эффектов [13]. Внимание авторов, в основном, уделяется возникновению нейрокогнитивных дефицитов, снижению интеллектуального и нейропсихологического функционирования у излеченных от ОЛЛ детей, в отдаленные сроки.

По данным Kadan-Lottick NS et.al., статистически и клинически значимый процент нейрокогнитивного снижения был обнаружен у взрослых, излеченных в детском возрасте от ОЛЛ, по сравнению со здоровыми ровесниками. У излеченных частота снижения показателей была выше по сравнению со здоровыми ровесниками по следующим показателям: обучение (соответственно 13% и 7,3%), память (13% и 8%) и эмоциональная регуляция (21% и 14%) [14]. Lofstad GE, et.al., сообщают о состоянии когнитивных функций у излеченных от ОЛЛ детей и подростков, в отдаленные сроки. Результаты указывают на снижение, по сравнению со здоровыми ровесниками, вербальной функции, скорости обработки информации, внимания и решении сложных зрительно-пространственных задач, в группе, получавшей только химиотерапию, включающую МТХ [15]. В исследовании Mennes M. et.al., у излеченных от ОЛЛ детей имелись трудности в усвоении информации и дефицит концентрации внимания [16]. В некоторых работах не было выявлено различий интеллектуального развития у детей, перенесших ОЛЛ, по сравнению с возрастной нормой [17, 18].

При электроэнцефалографическом (ЭЭГ) – исследовании подростков, излеченных от ОЛЛ и НХЛ, обнаружено снижение, по сравнению с данными ЭЭГ здоровых ровесников, амплитуды фоновой активности. Изменения на ЭЭГ были выявлены у тех подростков, возраст которых к началу лечения не достиг 6 лет, и у тех, которым проводили профилактическое краниальное облучение. Помимо общего снижения амплитуды колебаний у этих подростков отмечено увеличение индекса тета-активности в лобных областях коры головного мозга. Увеличение тета-активности в лобных областях коррелирует со снижением внимания и памяти у детей [19].

У излеченных от ОЛЛ детей, в отдаленном периоде имеется взаимосвязь между когнитивными нарушениями (снижением уровня интеллекта, обучения) и уменьшением объема некоторых подкорковых структур (гиппокампа, миндалины).

Нарушения были наиболее выражены у детей, получивших с профилактической или лечебной целью облучение головного мозга [20]. Терапия, направленная на профилактику ЦНС, проводимая в раннем возрасте, изменяет типичное течение развития мозга и связана с уменьшением толщины коры головного мозга и изменением связей между нейронами. У тех пациентов, кто получал большее количество интратекальных введений МТХ, была самая низкая эффективность интегративной функции [21]. Кроме того, терапия, связанная с лечением рака, может вызывать биологические изменения, которые приводят к повреждению сосудов головного мозга, а также окислительному стрессу и воспалению. Метотрексат вызывает эпигенетические изменения и препятствует восстановлению свободных радикалов [11]. Возможно, именно из-за этих механизмов излеченные от ОЛЛ в детстве, имеют повышенный риск снижения нейрокогнитивного функционирования в отдаленные сроки.

В некоторых работах проведен поиск прогностических маркеров нейрокогнитивных дефицитов. В исследовании Elens I и соавт., показано, что нейрокогнитивные нарушения, вызванные химиотерапией у взрослых, излеченных от лейкоза в детстве, связаны с уровнем фосфорилированного тау-протеина в спинномозговой жидкости. Авторы приходят к выводу, что уровень тау-протеина в спинномозговой жидкости является предиктором нейрокогнитивных последствий [22].

Khan RB., и соавт. анализировали последствия судорог у 62 детей излеченных от лейкозов или лимфом, медиана наблюдения составила 6,5 лет с момента первых приступов. Этиология приступов во время лечения включала интратекальное или системное введение МТХ, лейкоэнцефалопатию, или кровоизлияние в мозг или тромбоз, менингит. Показано, при отсутствии контроля над приступами с помощью противосудорожных препаратов, после их отмены, имеется риск повторных приступов в отдаленные сроки [23].

Таким образом, у пациентов, излеченных от лимфоидных опухолей в детском возрасте, ХТ и лучевая профилактика поражения ЦНС в отдаленные сроки может приводить к структурным изменениям головного мозга и нейрокогнитивным последствиям (снижению памяти, внимания, эмоциональным расстройствам). Однако, имеются и противоположные мнения о том, что терапия ОЛЛ не приводит к когнитивным дефицитам. Факторами риска нейротоксических эффектов в отдаленный период являются применения МТХ в высоких дозах, интратекальное введение МТХ, облучение головного мозга с целью профилактики поражения ЦНС и младший возраст ребенка на момент установления диагноза. Прогностическим маркером нейрокогнитивных последствий может быть уровень тау-протеина в спинномозговой жидкости.

Отдаленная периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия (НП), вызванная винкристином, является распространенным побочным эффектом ХТ у детей с лимфоидными опухолями. При превышении дозы винкристина возникает НП в результате действия на субъединицу β -тубулина микротрубочек – компонента аксонов нервных волокон, с постепенным, прогрессирующим поражением сенсорных и моторных волокон. Винкрестин вызывает НП посредством сложного механизма повреждения, который затрагивает не только

микротрубочки, но и эндотелий и митохондрии нервных клеток [24]. В экспериментальном исследовании Feras M., et. al., была обнаружена связь между электрофизиологическими и гистологическими изменениями, характеризующимися дегенерацией аксонов и относительной демиелинизацией в результате применения винкристина. Показано, что винкрестин вызывает периферическую сенсорно-моторную нейропатию аксонального типа [25].

НП, вызванная винкристином, может быть сенсорной, моторной и/или вегетативной, что часто ограничивает его применение при лечении детей с ОЛЛ и НХЛ, приводит к инвалидности и снижению качества жизни пациентов. Сенсорная НП проявляется в виде парестезии, онемения ладоней и стоп по типу «перчаток» и «носков», ухудшения тактильной, температурной чувствительности, боли [24]. Для НП, вызванной винкристином, наиболее характерным является нарушение моторной функции, с проявлениями слабости в конечностях, трудностью при ходьбе, снижением глубоких сухожильных рефлексов. Поражение, как правило, симметрично. Вегетативная НП может сопровождаться ортостатической гипотензией. В патогенезе НП, вызванной винкристином, участвуют как факторы риска, связанные с пациентом (возраст, раса, этническая принадлежность и генетические полиморфизмы), так и факторы риска, связанные с лечением (доза, время инфузии и взаимодействие препаратов). Симптомы возникают после нескольких недель от начала терапии и могут сохраняться в течение нескольких лет после завершения лечения, что сопровождается снижением качества жизни пациентов [24].

Имеются данные, что в течение первого года лечения винкристином частота встречаемости НП достигает 78% у детей с ОЛЛ и возникает преимущественно у детей старшего возраста [26].

Возникновение НП связанной с винкристином, как показано в работе Ramchandren S., et. al., отмечено у 29,7% пациентов, завершивших лечение по поводу ОЛЛ и проявлялось снижением моторной функции, вследствие НП [27].

По данным Tay Ch. G., et.al., у 16% из 101 пациента, излеченного от ОЛЛ, в сроки от 2 до 10 лет, выявляется клиническая и электрофизиологическая периферическая нейропатия. Авторы рассматривают НП как поздний эффект ХТ, что значительно влияет на качество жизни пациентов в физическом и социальном аспекте [28].

В некоторых работах сообщается о негативном влиянии лучевой терапии на периферическую нервную систему у детей, излеченных от ОЛЛ. Krocicka S, et.al., анализировали клинические и электрофизиологические характеристики полинейропатии с учетом лучевой терапии у 215 детей, излеченных от ОЛЛ в сроки от 0,3 до 20,9 лет после завершения лечения. Показано, что симптомы клинически значимой нейропатии имелись у 51,6% пациентов, при этом демиелинизирующие проявления отмечались чаще, по сравнению с изолированными аксональными изменениями по данным электронейромиографического исследования. Моторно-сенсорная нейропатия была наиболее часто встречающейся патологией. Кроме того, с помощью электромиографического исследования впервые было показано негативное воздействие лучевой терапии на параметры проводимости периферических нервов [29].

НП, вызванная винкристином, может сохраняться длительно, что влияет на функции и качество жизни пациентов в отдаленные сроки. По данным Postma T.J., et.al., симптомы нейропатии, вызванной винкристином, обратимы, однако сенсорные нарушения сохраняются дольше, чем двигательные. У 1/3 пациентов с НХЛ сохранялись сенсорные нарушения в течение 34 месяцев после прекращения терапии [30]. Аксональное повреждение нервов обратимо за счет регенерации поврежденных аксонов, однако этот процесс протекает в течение нескольких месяцев, и часто аксональная регенерация бывает неполной. Это связано с тем, что микротрубочки нервов обладают меньшей способностью к регенерации, чем миелин.

В ряде работ показано, что специфические полиморфизмы в генах, могут иметь предрасположенность к токсичности винкристина. Исследование генетических ассоциаций токсичности у детей с ОЛЛ к винкристину обнаружило полиморфизм rs924607 в гене промотора *CEP72*, который был связан с НП, вызванной винкристином. Этот ген кодирует центросомальный белок, участвующий в формировании микротрубочек. При аномалии отдельных вариантах *CEP72*, винкрестин связывается с участком на микротрубочках и блокирует их образование, повышая риск НП [31].

При развитии выраженной нейротоксичности во время лечения иногда требуется изменение схем противоопухолевого лечения. Одним из таких подходов является замена винкристина другими менее нейротоксичными препаратами. Бортезомиб, ингибитор протеасом, применяющийся для лечения множественной миеломы, был предложен в качестве альтернативы винкристину для детей с ОЛЛ. Joshi J., и соавт. сообщают о значительном снижении числа возникновения нейропатии и сопоставимом эффекте, измеряемом по частоте рецидивов, у пациентов, переведенных с винкристина на бортезомиб [32].

Имеются данные о значении сывороточных белков в прогнозировании нейротоксичности, вызванной химиотерапией. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF -Brain-Derived Neurotropic Factor) – это фактор роста нейронов, который играет важную роль в поддержании нервной системы. В исследовании Azoulay D., и соавт., оценивали уровень белка BDNF в периферической крови и однонуклеотидный полиморфизм (SNP) с заменой валина на метионин в кодоне 66 (Val66Met), в качестве потенциальных биомаркеров для раннего выявления периферической нейропатии, вызванной химиотерапией, у пациентов с НХЛ и множественной миеломой. Показано, низкие уровни белка BDNF в сыворотке крови до начала лечения коррелируют с развитием нейропатии, вызванной химиотерапией. Определение уровня белка BDNF перед началом химиотерапии может быть полезным инструментом для оценки риска нейротоксичности, вызванной химиотерапией и превентивной коррекции дозы винкристина или бортезомиба [33].

Таким образом, отдаленная нейротоксичность у лиц, излеченных от ОЛЛ и НХЛ, проявляется в виде периферической моторно-сенсорной нейропатии, вызванной винкристином, что ухудшает физическое состояние. Факторами риска НП является разовая доза винкристина, время инфузии, возраст пациента, лучевая терапия, генетическая предрасположенность к токсичности.

Таким образом, в результате анализа литературы, в настоящее время не определены прогностические параметры отдаленных нейротоксических эффектов у детей с ЛО. Недостаточно изучены вопросы наблюдения за пациентами в отдаленные сроки.

Заключение

Учитывая наличие нейротоксических последствий химиотерапии у детей, излеченных от ЛО, в отдаленные сроки, необходимо уделять особое внимание оценке состояния центральной и периферической нервной системы и оценке у пациента факторов риска ещё до начала лечения. При необходимости требуется изменение схем противоопухолевого лечения, с целью снижения потенциальной токсичности – применение препаратов, защищающих нервную систему. Это, безусловно, требует мультидисциплинарного подхода на всех этапах лечения, а также регулярного наблюдения после химиотерапии за состоянием нейрокогнитивных функций и периферической нервной системы, вероятно, на протяжении всей жизни пациентов. В будущем следует шире использовать генетические маркеры предрасположенности к нейротоксичности. Такие подходы могли бы способствовать индивидуализации лечения, своевременной диагностике осложнений и разработке реабилитационных программ с целью улучшения качества жизни излеченных пациентов.

Список литературы / References

- Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, 2014.
- Valiev T.T. Modern strategy of diagnostics and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences / Rus. oncol. research center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 2014. [In Russ.].
- Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., Махонина Л.А., Шолохова Е.Н., Серебрякова И.Н., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Менткевич Г.Л. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. Гематология и трансфузиология. 2012. Т. 57. № 1. С. 3–9.
- Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M., Makhonova L.A., Sholokhova E.N., Serebryakova I.N., Popa A.V., Tupitsyn N.N., Mentkevich G.L. Diagnostics and treatment of anaplastic large cell lymphomas in children. Hematology and transfusiology. 2012. Vol. 57. No. 1. P. 3–9. [In Russ.].
- Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя. 2020. Т. 3. № 2. С. 149–153.
- Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The Importance of Intensive Chemotherapy for the Treatment of Children with Advanced Hodgkin Lymphoma. RMJ. Mother and Child. 2020. Vol. 3. No. 2. P. 149–153. [In Russ.].
- Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Самойлова Р.С., Горизде Л.А., Рыжикова Н.А., Валиев Т.Т., Гилязитдинова Е.А., Джулакян У.А., Егорова Е.К., Звонков Е.Е., Красильникова Б.В., Магомедова А.У., Марголин О.В., Марин Д.С., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Воробьев А.И. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных крупноклеточных лимфом. Терапевтический архив. 2008. Т. 80. № 7. С. 33–37.
- Vinogradova Yu.E., Lutsenko I.N., Kaplanskaya I.B., Vorobyov I.A., Samoilova R.S., Gorgidze L.A., Ryzhikova N.A., Valiev T.T., Gilyazitdinova E.A., Dzhulakyan U.A., Egorova E.K., Zvonkov E.E., Krasilnikova B.B., Magomedova A.U., Margolin O.V., Maryin D.S., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., Vorobyov A.I. Efficiency of Therapy for Various Variants of Anaplastic Large T-Cell Lymphomas. Therapeutic archive. 2008. Vol. 80. No. 7. P. 33–37. [In Russ.].
- Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых БПМ-04: промежуточные результаты. Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51. № 6. С. 3–11.
- Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. New short high-intensity protocol for the treatment of adult Burkitt-like lymphoma BPL-M-04: intermediate results. Hematology and transfusiology. 2006. Vol. 51. No. 6. P. 3–11. [In Russ.].
- Šliwa-Tytka P., Kaczmarek A., Lejman M., Zawitkowska Neurotoxicity J. Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy Int J Mol Sci. 2022 15:23(10):5515. doi: 10.3390/ijms23105515

- Campbell J M, Bateman E, Stephenson M D, Bowen J M, Keefe D M, Peters M D J Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses Cancer Chemother Pharmacol 2016 Jul;78(1):27–39. doi: 10.1007/s00280-016-3043-5.
- Cheung Y T, Sabin N D, Reddick W E, Bhajwani D, et al. Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis. The Lancet Haematology. 2016;3(10): e456–e466. doi: 10.1016/s2352-3026(16) 30110-7.
- Wen J, Maxwell R R, Wolf A J, Spira M, et al. Methotrexate causes persistent deficits in memory and executive function in a juvenile animal model. Neuropharmacology. 2018;139:76–84. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.007
- Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8. № 4. С. 60–70.
- Guryeva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021. Vol. 8. No. 4. P. 60–70. [In Russ.].
- Taylor O A, Hockenberry M J, McCarthy K., et al. Evaluation of Biomarkers of Oxidative Stress and Apoptosis in Patients With Severe Methotrexate Neurotoxicity: A Case Series. J Pediatr Oncol Nurs. 2015 Sep-Oct;32(5):320–5. doi: 10.1177/1043454214563409.
- Childrens Oncology Group Long Term Follow-Up guidelines Version 5.0. 2018
- Daefwylle E, Bargetzi M, Ofth M, et al. Late effects of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors – a systematic review BMC Cancer. 2022; 22: 267. Published online 2022 Mar 14. doi: 10.1186/s12885-021-09145-0
- Kadan-Lottick N S, Zeltzer L K, Liu Q, et al. Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. Natl Cancer Inst. 2010;102(12):881–93. doi: 10.1093/jnci/djq156.
- Lofstad G E, Reinjell T, Hestad K, et al. Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. Acta Paediatr. 2009 Jan;98(1):180–6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01055.x.
- Mennes M, Stiers P, Vandenbussche E, et al. Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. Pediatr Blood Cancer. 2005;44(5):478–86. doi: 10.1002/pbc.20147.PMID: 15918215
- Jansen N C, Kingma A, Schuitema A. Post-treatment intellectual functioning in children treated for acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with chemotherapy-only: a prospective, sibling-controlled study Eur J Cancer. 2006;42(16):2765–72. doi: 10.1016/j.ejca.2006.06.014 PMID: 16935489.
- Tabone MD, Leverger G. Outcome of children cured of acute lymphoblastic leukemia Bull Acad Natl Med. 2009;193(7):1519–28.
- Кузнецова Е.И., Горбачевская Н.А. Биоэлектрическая активность головного мозга и функциональное состояние сосудов мозга у подростков с длительной ремиссией (5–12 лет), излеченных от лимфоидных опухолей. Онкопедиатрия. 2017, Том 4 № 2. С. 115–122 DOI: 10.15690/onco.v4i2.1705
- Kuznetsova E.I., Gorbachevskaya N.A. Bioelectrical activity of the brain and the functional state of the brain vessels in adolescents with long-term remission (5–12 years) cured of lymphoid tumors. Oncoepidemiology. 2017, Vol. 4, No. 2, pp. 115–122. [In Russ.]. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1705
- Zojac-Spychala O, Pawlak M, Karmelita-Katulska K et al. Anti-leukemic treatment-induced neurotoxicity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of reduced central nervous system radiotherapy and intermediate- to high-dose methotrexate. Leuk Lymphoma 2018;59(10):2342–2351. doi: 10.1080/10428194.2018.1434879.
- Kesler SR, Wilbur RO, Reddick E, et al. Brain Network Connectivity and Executive Function in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Brain Connect. 2018;8(6):333–342. doi: 10.1089/brain.2017.057430
- Eleni I, Deprez S, Danckaerts M, et al. Neurocognitive Sequelae in Adult Childhood Leukemia Survivors Related to Levels of Phosphorylated Tau J Natl Cancer Inst. 2017;109(7). doi: 10.1093/jnci/djw321.
- Khan RB, Morris EB, Pui CH, et al. Long-term outcome and risk factors for uncontrolled seizures after a first seizure in children with hematological malignancies J Child Neurol. 2014;29(6):774–81. doi: 10.1177/0883273813488675
- Tricarico S., Romano A., Atfinà G., et al., Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. Int J Mol Sci. 2021;22(8):4112. doi: 10.3390/ijms22084112.
- Feras MH, Farqad J., Hamdan B, et al. Vincristine-induced neuropathy in rat: electrophysiological and histological study. Exp Brain Res 2006; 173(2):334–45. doi: 10.1007/s00221-006-0499-2
- Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, Thomas K, et al. Patterns and Severity of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Peripher Nerv Syst (2015) 20:37–46. doi: 10.1111/jjns.12114 – DOI – PMC – PubMed
- Ramchandani S., Leonard M., Mody R.J., et al. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. J. Peripher. Nerv. Syst. 2009. Vol. 14, № 3. P. 184–189.
- Tay Ch. G., Lee V. W. M., Ong L. Ch., et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Pediatr Blood Cancer. 2017 64(8). doi: 10.1002/pbc.26471. PMID: 28139029
- Krocak S., Stepien K., Witek-Matył I., Klekawa T., Kapusta E., Biedron A., et al. Polyneuropathy in Acute Lymphoblastic Leukemia Long-Term Survivors: Clinical and Electrophysiological Characteristics With the Impact of Radiotherapy. Front Pediatr (2021) 8:526235. doi: 10.3389/fped.2020.526235
- Postma J J Benard B A Huijgens P C. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system J Neurooncol 1993 15(1):23–7. doi: 10.1007/BF01050259 PMID: 8384253
- Diouf B, Evans W.E. Pharmacogenomics of Vincristine-induced peripheral neuropathy: Progress continues. Clin Pharmacol Ther. 2019;105:315–317. doi: 10.1002/cpt.1209.
- Joshi J, Tanner L, Gilchrist L, Boström B. Switching to Bortezomib may Improve Recovery From Severe Vincristine Neuropathy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2019. 41:457–62. doi: 10.1097/MPH.0000000000001529
- Azoulay D., Giryès S., Nasser R. et al. Prediction of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Lymphoma and Myeloma: the Roles of Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein Levels and A Gene Polymorphism J Clin Neurol. 2019;15(4):511–516. https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.4.511

Статья поступила / Received 26.11.24

Получена после рецензирования / Revised 02.12.24

Принята в печать / Accepted 03.12.24

Сведения об авторе

Кузнецова Елена Ивановна, д.б.н, научный сотрудник отделения функциональной диагностики. ORCID: 0000-0001-9341-316X

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Для переписки: Кузнецова Елена Ивановна. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

About author

Kuznetsova Elena I., Dr Bio Sci, senior researcher at Functional Diagnostics Dept. ORCID: 0000-0001-9341-316X

N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

For correspondence: Kuznetsova Elena I. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Е.И. Отдаленные побочные эффекты нейротоксичности противоопухолевой терапии у детей, излеченных от лимфоидных опухолей. Медицинский алфавит. 2024; (32): 50–54. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-50-54

For citation: Kuznetsova E.I. Long-term side effects of neurotoxicity of antitumor therapy in children who survived lymphoid tumors. Medical alphabet. 2024; (32): 50–54. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-50-54

