

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

На правах рукописи

ХАЙТАЛИЕВА НАЗОКАТ РАДЖАБОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У ДЕТЕЙ.
ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Диссертация

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.6. Онкология**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Хусейнзода Зафар Хабибулло

Душанбе 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Заболеваемость и смертность у детей с НХЛ.....	9
1.2. Классификация, этиология, факторы риска и прогноза НХЛ.....	13
1.3. Результаты лечения НХЛ у детей.....	17
1.4. Роль лактатдегидрогеназы в прогнозе НХЛ.....	20
1.5. Осложнения терапии НХЛ у детей, профилактика и коррекция.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	36
2.2. Методы исследования.....	46
2.3. Статистические методы.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Анализ показателей заболеваемости НХЛ у детей в Республике Таджикистан.....	54
3.2. Результаты лечения НХЛ у детей в контрольной группе.....	58
3.3. Разработка алгоритма оптимизации терапии НХЛ у детей, профилактики и коррекции энтеральных осложнений ХТ.....	64
3.4. Результаты лечения НХЛ у детей в подгруппе А на фоне профилактики и коррекции осложнений ХТ.....	67
3.5. Результаты лечения НХЛ у детей по протоколу VFMNHL90 в подгруппе Б на фоне профилактики и коррекции осложнений ХТ.....	76
3.6. Роль исследования онкомаркера ЛДГ у детей с НХЛ.....	85
3.7. Сравнительный анализ результатов лечения и выживаемости у детей с НХЛ в группах.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ББ – Бифидобактерии
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВГС – Вирус гепатита С
- ВСМП – высокоспециализированная медицинская помощь
- ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ – Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
- ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт
- ИГХ – Иммуногистохимия
- КТ – Компьютерная томография
- ЛБ – Лимфома Беркита
- ЛХ – Лимфома Ходжкина
- ЛДГ – Лактатдегидрогеназа
- МКБ – Международная классификация болезней
- НХЛ – Неходжкинские лимфомы
- ПХТ – Полихимиотерапия
- ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография
- СОД – Суммарная очаговая доза
- УЗИ – Ультразвуковое исследование
- УПФ- Условно патогенная флора
- ЦНС – Центральная нервная система
- ХТ – химиотерапия
- ЭФГДС – эзофагофиброгастродуоденоскопия
- SEE - Southern and Eastern European cancer registries
- SEER- Surveillance Epidemiology and End Results

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолей, различных по иммуноморфологическим, цитологическим и клиническим характеристикам и находятся на третьем месте в структуре детской онкологической заболеваемости после лейкоза и опухолей центральной нервной системы. На НХЛ приходится 7,4% от всех злокачественных новообразований детского населения и по данным ряда авторов число, заболевших за последние годы возросло [13,52].

Не смотря на относительно хороший прогноз лечения НХЛ у детей, главной проблемой этой группы является улучшение показателей лечения без увеличения поздних осложнений химиотерапии [14,52]. Лечение осложнений химиотерапии злокачественных опухолей остается одной из актуальных проблем детской онкологии. В Республике Таджикистан наблюдается высокий рост заболеваемости у детей злокачественными новообразованиями, при этом в 80% случаев они имеют лимфоидное происхождение [2]. Общее количество детей, страдающих НХЛ в РТ с 2012 по 2018 гг. согласно отчётным статистическим данным детского отделения Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения (ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ) составило 166 первично-выявленных случаев заболевания НХЛ.

Важно отметить, что основными причинами летальных исходов этой категории больных, помимо запущенных случаев, являются тяжелые инфекционные осложнения, развитие энтеральной недостаточности, миелотоксического синдрома, развившихся после проведения химиотерапии, что приводит к нарушению режима лечения в следствие чего к прогрессированию и раннему рецидиву опухоли [16].

В связи с ограниченными экономическими ресурсами и отсутствием возможности проведения иммуногистохимического исследования в Республике Таджикистан до 2017 года, не у всех детей с НХЛ определялись подтипы В – и Т – клеточных вариантов. Это несомненно приводило к тому, что выбор схемы

химиотерапии назначался эмпирически и результаты лечения были неудовлетворительными [2].

В настоящее время, несмотря на успехи в лекарственном лечении НХЛ, растет и количество осложнений, среди которых энтеральные являются лидирующими. Согласно литературным данным, тяжелые инфекционные - энтеральные осложнения являются ведущей причиной летальных исходов и сокращения периода выживаемости у детей с НХЛ [37, 120].

Нарушение кишечного микробиоценоза является важным пусковым механизмом в развитии инфекционных осложнений. Это обстоятельство диктует необходимость коррекции микро биоценологических нарушений у детей с НХЛ [33,52,163].

На сегодняшний день основным средством профилактики и лечения инфекционных осложнений является антибактериальная терапия. Однако в ряде случаев она не позволяет достичь желаемого эффекта [157].

Поиск возможности прогнозирования, а также особенности диагностики, профилактики, коррекции и лечения осложнений химиотерапии при НХЛ является чрезвычайно актуальным, но недостаточно изученным вопросом детской онкологии.

Своевременное подключение сопроводительной терапии может уменьшить частоту и тяжесть инфекций у данной категории больных, снизить летальность, улучшить качество жизни детей в период лечения, уменьшить затраты на лечение, сократить сроки госпитализации, избежать задержек проведение химиотерапии и увеличить ее эффективность.

Таким образом эти обстоятельства послужили основанием для проведения данного научного исследования и обуславливают необходимость поиска новых методов и подходов в диагностике, лечении и профилактики инфекционных и энтеральных осложнений химиотерапии у детей НХЛ в условиях Республики Таджикистан.

Цель исследования: Улучшить результаты лечения НХЛ у детей путем оптимизации профилактики и коррекции энтеральных осложнений химиотерапии.

Задачи исследования:

1. Определить заболеваемость НХЛ в Республике Таджикистан и анализировать результаты лечения НХЛ у детей ранее утвержденными протоколами ХТ и его осложнения в виде энтеральной недостаточности
2. Разработать алгоритм по профилактике и коррекции энтеральной недостаточности у детей с НХЛ.
3. Оценить результаты лечения НХЛ у детей с учетом современного протокола BFMNHL90 и методов профилактики и коррекции энтеральной недостаточности.
4. Изучить роль онкомаркера лактатдегидрогеназы в диагностике, лечении и прогнозе у детей, страдающих НХЛ

Научная новизна. По результатам диссертационной работы определены:

1. В Республике Таджикистан изучена структура заболеваемости злокачественными новообразованиями и, в частности, НХЛ у детей.
2. Впервые были оценены результаты лечения НХЛ у детей, а также структура и частота осложнений химиотерапевтического лечения.
3. С целью улучшения результатов лечения НХЛ и снижения частоты осложнений полихимиотерапии, детям применены современные протоколы терапии НХЛ (BFM NHL-90), коррекции и профилактики энтеральных осложнений ПХТ.
4. Изучена прогностическая роль показателя лактатдегидрогеназы.
5. Проведена сравнительная оценка результатов лечения, частоты осложнений полихимиотерапии НХЛ и выживаемости детей.
6. Разработан алгоритм по профилактике и коррекции осложнений полихимиотерапии НХЛ у детей.

Теоретическая и практическая значимость исследования: Заключается в том, что полученные результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, внедрены и широко используются в деятельности отделения детской онкологии ГУ «РОНЦ» и отделения детской онкологии Областного онкологического центра Согдийсой облсти.

Полученные результаты исследования могут быть рекомендованы для использования в лечебных протоколах учреждений онкологического и онкогематологического профиля, где проводят химиотерапию детям, в учебном процессе кафедры онкологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино, ГОУ «ИПО в СЗ РТ».

Положения, выносимые на защиту:

1. Ранее применявшиеся схемы полихимиотерапии неходжкинских лимфом осложнялись энтеральной недостаточностью и лейкопенией, которые приводили к нарушению ритма лечения из-за чего часто наступала резистентность опухоли и приводила к высоким показателям смертности.

2. Выявленные дисбиотические изменения в кишечном содержимом обосновывают необходимость разработки алгоритма по профилактике и своевременной коррекции энтеральной недостаточности у детей с неходжкинскими лимфомами.

3. Применение алгоритма профилактики и коррекции энтеральной недостаточности с использованием современных протоколов терапии неходжкинских лимфом позволило улучшить результаты лечения и снизить частоту энтеральных осложнений полихимиотерапии.

Степень достоверности и апробация результатов. Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материала исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов лечения пациентов.

Основные результаты настоящего исследования обсуждены на: VI Съезде детских онкологов России «Достижения и перспективы детской онкологии» (Москва, 2015); X-ой годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино с международным участием «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику» (Душанбе, 2015); Международной научно-практической конференции «Развития системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2015); IX Съезде онкологов и радиологов

стран СНГ и Евразии (Минск, Республика Беларусь, 2016); VI съезде онкологов и радиологов Казахстан «Интеграция технологий и знаний» (Алмата, 2017); Международная научно-практическая конференция «25 лет развитию детской онкологематологической службы: достижения и перспективы» (Алмата, 2018); Конференции V Национального Съезда онкологов Республики Молдова и празднования 60-летия со дня основания МСПУ (Молдова, 2020); на заседании Учёного совета ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан 21-мая 2021 года, протокол заседания №2.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано - 11 научных работ, в том числе 6 статей в журналах рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Получено 1 рационализаторское предложение (№3145/R447 от 27.07.2020) «Профилактика осложнений химиотерапии при энтеральной недостаточности у детей с неходжкинскими лимфомами». 3 акта внедрения в практическую деятельность: 1. «Определение уровня лактатдегидрогеназы в диагностике и мониторинге лечения злокачественных опухолей у детей» (23.06.2017), 2.«Проведение полихимиотерапии по схеме BFMNHL-90 при лечении Неходжкиснких лимфом у детей в Республике Таджикистан» (15.06.2019), 3.«Профилактика осложнений химиотерапии при энтеральной недостаточности у детей с неходжкинскими лимфомами» (04.01.2021).

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками, 18 таблицами. Указатель литературы включает 178 источника, из них 57 отечественных и 121 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Заболеваемость и смертность у детей с НХЛ

Ежегодно в мире рак диагностируется примерно у 400 000 детей и подростков в возрасте от рождения до 19 лет [100].

В число наиболее распространенных детских онкологических заболеваний входят лейкемии, злокачественные опухоли головного мозга, лимфомы, и солидные опухоли (нейробластома и нефробластома) [95].

По данным национальных канцер-регистров США, Канады, Германии, Финляндии и Австралии, общая заболеваемость злокачественными новообразованиями в 2000-х гг. составила 155–170 на 1 млн детского населения в возрасте 0–14 лет; соотношение заболеваемости мальчики/девочки 1:2; возрастной пик приходится на детей первого года жизни (230–240 на 1 млн). В структуре заболеваемости детей лейкозы, миелопролиферативные и миелодиспластические болезни составляют 34,1% злокачественных новообразований (в т.ч. острый лимфобластный лейкоз 26,7%, острый миелоидный лейкоз 4,6%, хронические миелопролиферативные болезни 0,5%, миелодиспластический синдром 2%). Лимфомы и ретикулоэндотелиальные новообразования составляют 11,4% (лимфома Ходжкина (ЛХ) 4,8%, неходжкинские лимфомы (НХЛ) 6,5%, в т.ч. лимфома Беркитта (ЛБ) 2,1%). На долю опухолей центральной нервной системы (ЦНС) приходится 22% онкологических заболеваний у детей (в т.ч. астроцитомы 11%, эпендимомы 2%, эмбриональные опухоли 5%, другие глиомы 2%); нейробластома и ретинобластома составляют 7,4 и 2,3%, соответственно; опухоли почки 5,6%, опухоли печени 1,1%, саркомы костей 4,5% (в т.ч. остеосаркома 2,3%, опухоли семейства саркомы Юинга 2,1%), саркомы мягких тканей 5,9% (в т.ч. рабдомиосаркома 3,3%), герминогенные опухоли 2,9%, эпителиальные опухоли 1,6% [66,67,68,88, 144].

В США НХЛ является седьмым по распространенности ЗНО и шестым по уровню смертности. На НХЛ приходится 4% диагнозов рака в США, а

заболеваемость с 1975 г. увеличилась на 168% (в то время как выживаемость улучшилась на 158%) [83]. У детей в возрасте до 15 лет НХЛ является пятым по распространенности диагнозом детского рака, и на нее приходится примерно 7 % онкологических заболеваний у детей в развитых странах. В Соединенных Штатах ежегодно диагностируется около 800 новых случаев НХЛ у детей с частотой от 10 до 20 случаев на миллион человек в год. Лимфомы у младенцев встречаются редко ($\leq 1\%$) и составляют примерно 4 % в возрасте от 1 до 4 лет, 14 % (от 5 до 9 лет) 22 % (от 10 до 14 лет) и 25% новообразований у детей от 15 до 19 лет. Преобладают мужчины, причем белая раса страдает чаще, чем афроамериканцы. Существуют географические различия в частоте отдельных подтипов: фолликулярная лимфома чаще встречается в западных странах, а Т - клеточная лимфома в Азии.

Связанная с вирусом Эпштейна-Барра (эндемическая) лимфома Беркитта (ЛБ) чаще встречается в Африке. Эндемичный вариант лимфомы Беркитта встречается в экваториальной Африке и Новой Гвинее. Заболеваемость лимфомой Беркитта в Африке примерно в 50 раз выше, чем в Соединенных Штатах [90].

Пик заболеваемости среди детей приходится на возраст от 4 до 7 лет, а соотношение мужчин и женщин составляет примерно 2:1. Спорадический вариант лимфомы Беркитта встречается в США и Западной Европе [93,94,].

Chun G.Y.C. (2021) изучил глобальные различия в заболеваемости лимфомой по типу и возрасту на момент постановки диагноза, региону, используя данные о заболеваемости раком на пяти континентах с 1988 по 2012 год. Анализировали данные по заболеваемости ЛХ, НХЛ и ЛБ у детей в возрасте 0-19 лет [167].

Другая группа ученых во главе с Georgakis M.K. (2016) привели данные по эпидемиологии лимфом у детей (0-14 лет) в регионах Южной и Восточной Европы в сравнении с данными США за 1990-2014 гг. согласно отчетам SEE (Southern and Eastern European cancer registries) и SEER (Surveillance Epidemiology and End Results). Общий коэффициент заболеваемости с поправкой на возраст был выше в SEE (16,9/10 млн) по сравнению с SEER (13,6/10 млн) из-за более высокой частоты встречаемости ЛХ (7,5/10 млн против 5,1/10 млн) и ЛБ (3,1 против 2,3/10

млн), тогда как частота НХЛ была в целом идентична (5,9/10 млн против 5,8/10 млн) [92].

Liu W (2019) сообщает, что в 2016 году в Китае было 75400 новых случаев и 40500 случаев смерти от лимфомы, из которых 6900 новых случаев и 2900 смертей были вызваны ЛХ, а 68500 новых случаев и 37600 смертей были вызваны НХЛ. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости (ASIR), смертности (ASMR) и распространенности (ASPR) на 100.000 были 0,46, 0,19 и 1,75 для ЛХ и 4,29, 2,45 и 14,9 для НХЛ, соответственно [168]

Удельный вес гемобластозов в 2019 году в структуре заболеваемости детей (0-14 лет) злокачественными новообразованиями в России составил 45,3% (2009 г. – 43,6%); в возрасте 0-4 года доля гемобластозов – 40,5% (2009 г. – 41,4%), 5-9 лет – 51,7% (2009 г. – 47,2%), 10-14 лет – 46,4% (2009 г. – 43,6%); в возрасте 0-17 лет – 44,6% (2009 г. – 43,9%). У детей до 15 лет был выявлен 1441 случай гемобластозов в 2019 году, "грубый" показатель заболеваемости на 100 тыс. детского населения составил 5,6 за 2009-2019 года статистически значимого роста не отмечено [20].

Прежде всего, улучшение диагностики и выявляемости обусловило тенденцию роста онкозаболеваемости в России среди детей. При этом, показатели заболеваемости значительно ниже аналогичных показателей в развитых странах. Несмотря на значительное понижение, летальность среди пациентов детского возраста от различных злокачественных новообразований все же превышает соответствующие показатели в развитых странах.

В 2019 г. в России от злокачественных новообразований умерло 842 ребенка в возрасте 0-17 лет (2,8 на 100 000 детского населения). Максимальные показатели смертности от злокачественных новообразований кроветворной и лимфатической ткани (0,88 на 100 000 детского населения), в т.ч. лейкемии (0,76); мозговых оболочек головного и спинного мозга (0,86). Грубый показатель заболеваемости лимфомами в 2019 году составил 1,02 на 100 тыс. нас. Грубый показатель смертности от лимфом на 100 тыс. нас в 2019 году у обоих полов 0,1 [20].

Смертность детей от злокачественных новообразований, несмотря на достижения медицины, находятся на достаточно высоком уровне (3.5 на 100 000 детей в возрасте 0-17 лет), как и процент пациентов, выявленных на распространенных 3-4 стадии [42].

Чешиком А.А. (2017) проведен анализ заболеваемости за 1991-2014 года, который показал рост заболеваемости НХЛ в Республике Беларусь со статистически значимым среднегодовым темпом прироста 3,4%, а небольшой пик заболеваемости отмечался в возрастной группе 5-9 лет, после чего риск возникновения НХЛ увеличивался с возрастом, и достигал максимальных значений в группе 75-79 лет у мужчин ($25,1 \pm 2,330/0000$) и у женщин ($16,7 \pm 1,210/0000$), а после 80 лет показатели заболеваемости снижались [57].

Республика Таджикистан является регионом высокой рождаемости с относительно неблагоприятными социальными условиями и низким материальным доходом большей части населения. В республике наблюдается высокий рост заболеваемости у детей злокачественными новообразованиями, при этом до 75% из них имеют лимфоидное происхождение [2].

Согласно статистическим отчетам, общее количество больных онкогематологическими заболеваниями среди детей в Республике Таджикистан составляет не более 760 случаев в год. Из них в г.Душанбе – 19,6%, в Согдийской области – 10,9%, в Хатлонской области - 38,0%, районы республиканского подчинения -28,6% [15].

Можно заключить, что в странах с высоким уровнем дохода, где, как правило, доступны комплексные услуги, от рака излечиваются более 80% детей. В странах с низким и средним уровнем дохода излечение, согласно оценкам ученых, наступает только в 15-45% случаев [147, 178].

Высокие показатели летальности онкопедиатрических пациентов в регионах с низкими уровнями доходов обуславливаются низким уровнем диагностических мероприятий или их запоздалым характером, отсутствием доступа к полноценной медицинской помощи, и смертность в следствие интоксикации и высокой частоты рецидивов [41, 147].

1.2. Классификация, этиология, факторы риска и прогноза НХЛ

Согласно рекомендациям ВОЗ, с целью классифицирования в детской онкологии необходимо использовать морфологические коды болезней ICDO (Международная классификация онкологических болезней), на основе которых разработана Международная классификация опухолей у детей (ICCC). После выхода в 2008 году классификации ВОЗ опухолей гематопозитической и лимфоидной тканей [154,177], в которой нашли отражение последние достижения генетики, иммунологии и молекулярной биологии, соответствующий раздел ICCS был дополнен.

Классификация Лугано является общепринятой и используемой для пациентов с НХЛ. Классификация Лугано основана на системе стадирования, принятой в Анн-Арбор, первоначально разработанной для лимфомы Ходжкина в 1974 году и модифицированной в 1988 году. Эта система стадирования основана на количестве очаговых поражений (узловых и экстранодальных) и их расположении.

- Стадия I относится к НХЛ с вовлечением одного региона лимфатического узла (стадия I) или одного дополнительного лимфатического органа или участка (стадия IE) без поражения узлов. Отдельная область лимфатического узла может включать один узел или группу соседних узлов.

- Стадия II относится к двум или более пораженным участкам лимфатических узлов на одной стороне диафрагмы (стадия II) или локализованному поражению экстралимфатического органа или участка (стадия II E).

- Стадия III относится к поражению лимфатических узлов с обеих сторон диафрагмы (стадия III).

- Стадия IV относится к широко распространенному поражению одного или нескольких дополнительных лимфатических органов, таких как печень, костный мозг, легкие, с поражением ассоциированных лимфатических узлов или без него.

Индекс «E» используется, если отмечено ограниченное экстранодальное распространение; более обширное экстранодальное поражение относится к стадии

IV. Поражение селезенки «S» считается узловым, а не экстранодальным. «X» - массивное опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс более 1/3. «А» – отсутствие признаков В-стадии. «В» – лихорадка выше 38⁰С не менее 3 дней подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты, похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев [140, 147].

Известно, что НХЛ - новообразование лимфоидной ткани, происходящее из предшественников В-клеток, зрелых В-клеток, предшественников Т-клеток и зрелых Т-клеток, включающее различные подтипы, каждый с разной эпидемиологией, этиологией, иммунофенотипическими, генетическими, клиническими особенностями и ответом на терапию. В зависимости от прогноза болезни его можно разделить на «вялотекущие» и «агрессивные».

Наиболее распространенными зрелыми В-клеточными новообразованиями являются фолликулярная лимфома, лимфома Беркитта, диффузная крупноклеточная В-лимфома, лимфома из мантийных клеток, лимфома маргинальной зоны, первичная лимфома ЦНС. Наиболее распространенными зрелыми Т-клеточными лимфомами являются Т-клеточная лимфома взрослых, грибовидный микоз. [35,38, 60, 123].

Неходжкинские лимфомы могут быть связаны с различными факторами, включая инфекции, факторы окружающей среды, иммунодефицитные состояния и хроническое воспаление.

К разным типам НХЛ относят разные вирусы:

- Вирус Эпштейна-Барра, ДНК-вирус, связан с причиной определенных типов НХЛ, включая эндемический вариант лимфомы Беркитта.

- Вирус Т-клеточного лейкоза человека 1 типа (HTLV-1) вызывает Т-клеточную лимфому у взрослых. Он вызывает хроническую антигенную стимуляцию и дисрегуляцию цитокинов, что приводит к неконтролируемой стимуляции и пролиферации В- или Т-клеток.

• Вирус гепатита С (ВГС) приводит к увеличению клональных В-клеток. Лимфома краевой зоны селезенки и диффузная В-крупноклеточная лимфома — это некоторые подтипы НХЛ, вызванные вирусом гепатита С.

Также, инфекция *Helicobacter pylori*, связана с повышенным риском развития лимфом, связанных со слизистой оболочкой желудка, лимфоидной ткани (MALT), первичной лимфомы желудочно-кишечного тракта.

Такие препараты, как фенитоин, дигоксин, антагонист TNF, также связаны с неходжкинской лимфомой. Более того, органические химические вещества, пестициды, феноксигербициды, консерванты для древесины, пыль, краска для волос, растворители, химиотерапия и облучение также связаны с развитием НХЛ. [126,127].

Состояния врожденного иммунодефицита, связанные с повышенным риском НХЛ, включают синдром Вискотта-Олдрича, тяжелое комбинированное иммунодефицитное заболевание (ТКИД) и состояния индуцированного иммунодефицита, такие как прием иммунодепрессантов. Пациенты со СПИДом (синдром приобретенного иммунодефицита) могут иметь первичную лимфому ЦНС [59]. Целиакия также связана с повышенным риском НХЛ [140].

По мере депонирования новых данных о цитогенетических характеристиках злокачественной клетки было установлено, что в основе лимфомогенеза при НХЛ лежат мутационные процессы, способствующие активации таких протоонкогенов как PAX-5, PIM-1, BCL-2, MYC, BCL-6, и инактивации антионкогенов P27KIP1, P53, p16INK4a на фоне иммунносупрессии, что сопровождается НХЛ с агрессивным клиническим течением [40, 61,73].

De Roos AJ (2021) обнаружил связь между использованием фосфорорганических инсектицидов и повышенным риском всех НХЛ и подтипа фолликулярной лимфомы [119].

Blansky D. (2020) изучил связь между городским и сельским статусом и расовыми и этническими различиями в трех основных подтипах НХЛ (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома и хронический

лимфолейкоз), используя данные о заболеваемости из 21 реестра (SEER) за 2000-2016 гг. Министерства сельского хозяйства США [98].

По мнению Merrill R.M. (2020), более частое воздействие солнечного света и большая высота одновременно связаны с более низкими показателями заболеваемостью ЛХ и НХЛ [117].

Davies G.A. (2020) высказал мнение, что физическая активность может иметь защитный эффект от развития лимфомы [157].

Hvidtfeldt U.A. (2020) в своем исследовании случай-контроль изучил связь между долгосрочным воздействием загрязненного воздуха и частотой развития подтипов рака у детей в Дании (1981-2013), с включением 7745 детей. Наблюдался более высокий риск НХЛ с более высоким уровнем детского загрязнения воздуха [59].

Применение низких доз аспирина, другие НПВС или статины были связаны с более низким риском развития НХЛ [109].

Обследование при НХЛ включает выявление следующих признаков заболевания: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения, лимфоцитоз, тромбоцитоз при общем анализе крови может быть следствием обширной инфильтрации костного мозга, гиперспленизма из-за поражения селезенки или кровопотери из-за поражения ЖКТ [80,173,]. Люмбальная пункция обычно применяется у пациентов с высоким риском поражения ЦНС. Однако с широким распространением сканирования ПЭТ его применение снижается [140].

Прогноз зависит от типа и стадии лимфомы, а также от индивидуальных особенностей пациента. В целом пациенты с периферической Т-клеточной или лимфомой происходящей из натуральных киллеров (НК) / Т-клеток имеют худший прогноз, чем пациенты с В-клеточной неходжкинской лимфомой. Прогноз каждого из вариантов неходжкинской лимфомы связан с различиями в биологии опухолевых клеток.

Прогностический алгоритм оценки IPI (International Prognostic Index for diffuse large B-cell lymphoma) широко используется во всем мире и предназначена

только для диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Для других типов НХЛ также используются другие оценочные системы в виде онлайн-калькуляторов.

Индекс IPI включает 5 факторов риска:

- Возраст > 60 лет
- Общее плохое состояние пациента (согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы ECOG)
- Повышение уровня лактат дегидрогеназы
- Наличие более одного экстранодального очага поражения
- III–IV стадии заболевания

Прогноз будет хуже в случае увеличения факторов риска. Так, у пациентов высокого риска (4–5 факторов) 5-летняя общая выживаемость составляет не более 50%, в случаях отсутствия факторов риска - процент излечиваемости очень высок.

1.3. Результаты лечения НХЛ у детей

До 1970-х годов НХЛ в детском возрасте была почти неизлечимой болезнью. С тех пор был достигнут огромный прогресс. Огромен вклад клинических исследований Берлин-Франкфурт-Мюнстерской группы (BFM) в разработку эффективных методов лечения НХЛ у детей и подростков. Определена ключевая роль метотрексата и его оптимальная адаптированная к риску доза и график введения для лечения зрелых В-клеточных НХЛ. Вероятность бессобытийной выживаемости через 5 лет составила 60% в первом исследовании и увеличилась до 84% в исследовании NHL-BFM 95, тогда как общая вероятность выживаемости увеличилась с 65 до 89%.

Одним из первых таргетных препаратов, успешно используемых в детской онкологии, стал ритуксимаб (моноклональные антитела против CD20), позволивший получить 3-летнюю общую и бессобытийную выживаемость при III/IV стадиях НХЛ из зрелых В-клеток у 93-95% больных на терапии по протоколам FAB/LMB франко-американско-британский / Lymphomes Malins B),

NHL-BFM-95/90 (Berlin–Frankfurt–Münster), COG AALL07P1, DA-EPOCH-R с ритуксимабом [2, 12, 35, 48, 113,120,121, 133,165].

В результате значительного прогресса, на сегодняшний день лечение НХЛ зависит от типа, стадии, гистопатологических особенностей и симптомов. Основными направлениями в лечении НХЛ являются химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия, трансплантация стволовых клеток и, в редких случаях, хирургическое вмешательство. Лучевая терапия является основным методом лечения на ранних стадиях (I, II). При стадии II с объемным образованием, III и IV стадиях применяют комбинированное лечение: химиотерапия+иммунотерапия+таргетная терапия, и, в некоторых случаях, лучевая терапия.

Ниже приведены протоколы лечения в зависимости от типа лимфомы.

В-клеточная лимфома:

- **диффузная крупноклеточная лимфома:** стадии I или II режим R-CHOP, 3-6 циклов с / без лучевой терапии пораженного лимфатического узла. Стадии III или IV - 6 циклов R-CHOP. Устойчивые формы или рецидив требуют трансплантации костного мозга или терапии Т-клетками химерного антигенного рецептора (CAR-T) [128].

- **фолликулярная лимфома:** пациентов с легким течением болезни можно наблюдать, и лечение можно отложить, если нет симптомов. Предпочтительным лечением на стадии I и стадии II является лучевая терапия. Другой вариант - химиотерапия и моноклональные антитела. Лечение лимфомы III, IV и продвинутой стадии II заключается в применении моноклональных антител (ритуксимаб или обинутузумаб) вместе с химиотерапией (CHOP, CVP).

- **лимфома из клеток мантии:** данный тип с несколькими поражениями обычно лечат агрессивными протоколами ХТ в сочетании с ритуксимабом (R-Hyper-CVAD, чередование RCHOP/RDHAP, ритуксимристамид, NORDIC [максимальный-CHOP]), После ответа на начальную ХТ определенным пациентам проводится высокодозная терапия с последующей трансплантацией аутологичных

стволовых клеток. Обычно после этого проводят поддерживающую терапию ритуксимабом в течение трех лет.

- **лимфома Беркитта:** это весьма быстрорастущая форма лимфомы. Некоторые примеры схем химиотерапии, используемых при этой лимфоме, включают Hyper-CVAD, CODOX-M, чередующиеся с IVAC, или EPOCH с скорректированной дозой + ритуксимаб. [1167 Метотрексат назначают интратекально, при поражении головного и спинного мозга. Синдром лизиса опухоли часто встречается при лимфоме

- **первичная лимфома ЦНС:** ХТ на основе высоких доз метотрексата оказалась наиболее эффективным методом лечения.

Т-клеточная лимфома

- **анапластическая крупноклеточная лимфома:** это быстрорастущая лимфома, поражающая в основном лимфатические узлы. Брентуксимаб ведотин + СНР. Другие схемы включают СНОР или СНОЕР.

- **Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых:** вялотекущие и хронические подтипы растут медленно и часто не требуют лечения. Если необходимо лечение, интерферон и противовирусный препарат зидовудин для лечения инфекции HTLV-1 или местная терапия при поражении кожи. Острый подтип лечится либо противовирусными препаратами, либо химиотерапией (СНОР) с интратекальной ХТ.

- **Т-клеточная лимфома, связанная с энтеропатией:** это тесно связано с глютеновой болезнью. Комбинированная химиотерапия предпочтительна. Высокий риск перфорации или кишечной непроходимости.

- **ВИЧ-ассоциированная лимфома:** пациенты с ВИЧ, как правило, имеют более агрессивные формы лимфомы, такие как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная лимфома ЦНС или лимфома Беркитта. Обычно используется высокоактивная антиретровирусная терапия для лечения ВИЧ в дополнение к химиотерапии/иммунотерапии.

- **лимфома желудка, связанная со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT):** в присутствии инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, и

поражении, ограниченного желудком и регионарными лимфатическими узлами, лечение антибиотиками и блокаторами гистаминовых (H₂).

- **грибовидный микоз:** этот тип Т - клеточной лимфомы кожи обычно протекает медленно и лучше всего лечится кожными препаратами, включая местные стероиды, местные ретиноиды, облучение кожи, воздействие ультрафиолетового излучения, связанного с псораленом, местную химиотерапию. Если у пациента не удалось добиться успеха при терапии, направленной на кожу, можно использовать системные биологические методы лечения [140].

1.4. Роль лактатдегидрогеназы в прогнозе НХЛ

В последние годы много усилий было направлено на выявление потенциальных биомаркеров рака [129]. Среди этих маркеров ферменты играют важную роль в энергетическом метаболизме раковых клеток и активно участвуют в пролиферации клеток и процессе роста [82].

Хорошо известно, что гликолиз является основным путем получения энергии. Раковые клетки предпочитают анаэробный путь гликолиза, несмотря на присутствие кислорода [103, 108].

Опухолевые клетки активно метаболизируют углеводы с образованием молочной кислоты, а не катаболизируют глюкозу через цикл трикарбоновых кислот. Таким образом, повышающая регуляция лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в раковых клетках обеспечивает эффективный гликолитический метаболизм в опухолях и снижает зависимость от кислорода [115].

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - метаболический фермент, широко экспрессирующийся в различных тканях и обнаруживаемый в сыворотке крови, который катализирует взаимное превращение пирувата и лактата во время гликолиза и глюконеогенеза [136]. Кроме того, в опухолях наблюдается гликолиз, вызванный гипоксией и/или онкогенными мутациями, при этом превращение пирувата в лактат стимулируется повышенной экспрессией ЛДГ. Одновременно

это усиливается за счет стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией, во время адаптивного ответа на гипоксическое микроокружение опухоли [91].

Широко распространенное присутствие ЛДГ в клетках, изоферментная тканевая специфичность и изменения в экспрессии отдельных субъединиц этого фермента, связанные с изменениями метаболических функций тканей (например, при патологических состояниях), сделали ЛДГ важным диагностическим параметром также и при инфаркте миокарда, заболеваниях печени с повреждением печеночных клеток, таким как острая печеночная недостаточность, гемолитическая анемия и различные типы миопатий [99,119,].

С появлением отчетов Варбурга об увеличении активности гликолиза в измененных клетках внимание исследователей сосредоточилось на прогностическом значении сывороточных уровней ЛДГ у онкологических больных. Однако более поздние исследования показали, что ЛДГ является неспецифическим диагностическим маркером рака [62, 172].

Подобные трудности возникают при попытке дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли на основе общей активности ЛДГ [143].

В течение длительного времени наблюдалось, что высокий уровень ЛДГ в сыворотке крови отмечается у пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Повышенные уровни ЛДГ были зарегистрированы при солидных опухолях, лейкозах и диффузных лимфомах, особенно лимфоме Беркитта. Повышение уровня ЛДГ в крови - явление относительно неспецифическое; тем не менее, он был признан онкомаркером, поскольку он отражает опухолевую нагрузку и клеточный метаболизм при нескольких агрессивных злокачественных новообразованиях, включая герминогенные опухоли [84], саркомы [133,149] и неходжкинские лимфомы (НХЛ) [58,70] и рака молочной железы [71, 137]. Значение общей активности лактатдегидрогеназы также может играть роль маркера при принятии решений о терапевтическом ведении пациентов с раком яичка [147]. Еще Ferraris A.M. в 1979 году высказывал мнение, что высокие показатели ЛДГ при выявлении лимфомы отражают

значительный объем опухоли и предсказывают менее благоприятный прогноз независимо от гистологического подтипа [84]. А низкая активность ЛДГ связана с высокой вероятностью полной ремиссии заболевания и хорошим прогнозом [62, 71, 101, 105, 143].

Вместе ЛДГ А и ЛДГ В не только обеспечивают метаболическую пластичность неопластических клеток, что позволяет им адаптироваться к неблагоприятным условиям окружающей среды или клеток, таким как повышенное производство активных форм кислорода, но также регулируют гибель клеток (апоптоз и аутофагию). Таким образом, роль этих ферментов в биологии опухолей более сложна, чем предполагалось изначально, но это также может создать возможность использовать их в терапии рака [128, 169].

По данным de la Cruz-López KG (2019) лактат не только считается побочным продуктом ферментативного клеточного метаболизма, но вместо этого является весьма активным соединением, которое может способствовать как возникновению, так и прогрессированию рака, метастазированию и ангиогенезу опухоли. В микроокружении опухоли лактат устанавливает метаболическое взаимодействие между раковыми клетками, иммунными клетками и стромальными клетками, действуя как взаимозаменяемый метаболит в опухолевой массе [103].

Ruan G.J. (2021) утверждает, что уровни ЛДГ в сыворотке, определяемые в сочетании со значениями лактата, могут быть надежными маркерами для дифференциации пациентов с прогрессирующим лимфобластным процессом от пациентов с лимфомой только с сепсисом. Уровни ЛДГ следует определять у всех пациентов с лимфомой, поступающих в больницу с лактоацидозом [79].

Так, сывороточная ЛДГ, помимо диагностической и прогностической роли, также оказалась полезным индикатором эффективности противоопухолевой терапии. Многие клинические исследования подтвердили информативность ЛДГ, среди других маркеров, для оценки вероятного течения и исхода нескольких разновидностей рака. Определение уровней ЛДГ с мониторингом после лечения было настоятельно рекомендовано Европейским обществом медицинской

онкологии (ESMO) для пациентов с неходжкинской лимфомой [82, 158,159]. А так как, пациенты с повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке крови на момент постановки диагноза имеют худшие результаты выживаемости по сравнению с пациентами с нормальным уровнем, ЛДГ была включена в Международный прогностический индекс (PI) [164], который является клиническим инструментом для прогноза у пациентов с агрессивной НХЛ. Однако роль сывороточного ЛДГ в мониторинге заболевания во время активной химиотерапии и периода последующего наблюдения после лечения, еще не определена.

По данным Purnamasidhi S.A.W. (2019), пациенты с НХЛ без ответа на химиотерапию имели значительно более высокие уровни ЛДГ, чем пациенты с хорошим ответом [130].

A William B.M. (2013) провел ретроспективное исследование, которое было направлено на определение точности ЛДГ в прогнозировании рецидива у пациентов с НХЛ. Повышение уровня ЛДГ в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем являлось специфическим маркером рецидива, и наблюдение за таким увеличением могло бы оправдать дальнейшее обследование, чтобы исключить возможность рецидива [159].

Общая сывороточная активность ЛДГ более 2 верхних пределов нормы также коррелировала с увеличением частоты поражения центральной нервной системы (ЦНС). Европейское общество медицинской онкологии рекомендует определять уровни ЛДГ через 3, 6, 12 и 24 месяца после достижения полной ремиссии [131, 164].

Исследование Suh J.K. (2020) показало, что подтип первично Т- клеточный и лимфобластный лейкоз (ПТКЛЛ), поражение ЦНС, распространенная стадия и высокий исходный уровень ЛДГ были связаны с плохими результатами, тогда как возраст, пол и поражение костного мозга не были связаны с исходами [71].

Qi J. (2021) и Roshandel E. (2021) провели оценку риска с перекрестной проверкой на основе уровня ЛДГ и показали выраженную прогностическую ценность данного онкомаркера у детей с НХЛ, находящихся в тяжелом состоянии [78, 130].

Таким образом, можно утверждать, что показатели ЛДГ уже в течение нескольких последних десятилетий используются в качестве маркера при различных злокачественных заболеваниях, и в частности, при НХЛ. Их роль сводится не только к диагностике, прогнозу, оценке распространенности процесса, но и мониторингу эффективности ХТ НХЛ, а также может быть применена у излечившихся пациентов с целью раннего выявления рецидива заболевания и дальнейшего прогноза. Все вышеперечисленное подтверждает острую необходимость включения данного вида обследования в протоколы по лечению НХЛ у детей в наших условиях для улучшения результатов лечения.

1.5. Осложнения терапии НХЛ у детей, их профилактика и коррекция

Внедрение в практику современных высокотехнологических протоколов ХТ способствовало положительному результату в лечении данной категории пациентов [1, 47], подтверждением тому являются успехи в лечении больных с неходжкинскими лимфомами [52].

Лишь применение высокоагрессивных протоколов химиотерапии позволили вывести НХЛ из группы нозологий с летальным исходом, и обеспечило высокую частоту стойкой ремиссии [11,102, 110]. Учитывая это, в последние годы большое количество ученых активно работают над методами коррекции осложнений ХТ, как непосредственных, так и отдаленных. Для снижения частоты вышеперечисленных осложнений и отдаленных негативных последствий специального лечения многими исследователями рекомендуется модификация протоколов терапии с включением препаратов с менее выраженной токсичностью (липосомные формы антрациклинов), сопровождение данных пациентов также и специалистами смежных направлений (психотерапевты, эндокринологи). Конечно, известен факт, что зачастую, возникновение осложнений в ходе интенсивной терапии НХЛ носит жизнеугрожающий характер и становится основной причиной непосредственных и отдаленных неудач терапии [13, 23, 45, 91, 140, 160].

Важно признать, что главными причинами неудач терапии агрессивных лимфом являются резистентность опухоли и токсичность ХТ. Лишь эскалация интенсивности химиотерапии является самым распространенным методом преодоления резистентности химиочувствительных опухолей. К сожалению, при В-клеточных лимфомах в детском и юношеском возрасте данная возможность практически отсутствует, так как их лечебные протоколы и так высокоинтенсивны по всем параметрам [10].

Необходимо отметить, что одним из серьезных неблагоприятных действий полиохимиотерапии и токсико-инфекционных процессов у детей с НХЛ является формирование сердечно-сосудистых осложнений. Они возникают на разных этапах терапии и в тяжелых случаях могут приводить к прогрессирующей дисфункции миокарда и сердечной недостаточности [37]. Также и венозный тромбоз является одним из наиболее распространенных осложнений злокачественных новообразований или их лечения, а тромбоэмболия – 2-я после прогрессирования опухоли причина смерти у взрослых онкологических пациентов. Частота тромбозов у взрослых с лимфомами практически не отличается от таковой у детей и составляет от 3,6 до 17,1 % [82].

По данным многих авторов, у детей, подростков и молодых взрослых кумулятивная частота венозного тромбоза при НХЛ значимо выше, чем при ЛХ [12, 51, 76, 70, 95, 96, 175, 121, 143].

В свою очередь Липай Н.В. (2013) также рекомендует сопровождать вышеуказанные мероприятия коротким курсом антикоагулянтов первичным больным с профилактики тромбозов данной категории больных [32].

На ряду с тромботическими осложнениями также встречается синдром лизиса опухоли (СЛО), основной стратегией в терапии которого была гипергидратация, подщелачивание мочи и аллопуринол.

Токсический гепатит и почечная недостаточность также могут служить последствием цитотоксического действия химиопрепаратов [4, 77, 151]. Лекарственные поражения печени занимают существенное место в общей структуре печеночной патологии, хотя их истинную распространенность оценить

затруднительно. Отсутствие возможности предсказать гепатотоксическую реакцию на цитостатики в значительной мере осложняет возможность их профилактики. Также, отмена или замена лекарственных препаратов, имеющих гепатотоксическое действие, не всегда представляется возможным [11].

Известно также, как тяжело ХТ НХЛ переносится большинством детей, что также может проявляться церебральными нарушениями достаточно часто, особенно при эндолюмбальном введении в виде токсической энцефалопатии. Токсическая полиневропатия является вторым по частоте осложнением на фоне лечения НХЛ винкристином [17, 18]. У больных с НХЛ фактором, способствующим поражению нервной системы, является лейкопения, агранулоцитоз [17].

Также, среди осложнений ХТ НХЛ у детей Зырина Г.В. (2012) описывает 2 формы воздействия специального лечения на нервную систему: нейротоксичность в результате применения винкристина и метотрексата; геморрагический синдром и тромбоцитопения, которые являются наиболее тяжелыми осложнениями ХТ и приводят к гибели. Также, было выявлено, что у пациентов с острым лейкозом и НХЛ анемия являлась фактором, способствующим поражению нервной системы [17]. А благодаря периодическим данным ЭЭГ возможно в ранние сроки выявлять больных, испытывающих побочное влияние ХТ, для подготовки к программной терапии НХЛ, утверждает Кузнецова Е.А. (2017 [27]).

Также, отрицательное влияние оказывает недостаточное поступление питательных веществ, которое связано с локализацией образования или в результате проведенной ХТ [19, 54]. ХТ приводит к нарушению вкусовых ощущений, и, как следствие, к скудному количеству потребления пищи и недостаточности энергобаланса организма, ограничивающие активность детей и увеличивая количество осложнений. А нарушение периферической микроциркуляции способствует нарушению трофической функции, что приводит к снижению массы тела, отвращению к еде, нарушению водно-электролитного баланса [98].

Онкологические больные также являются группой риска в отношении развития инфекционных заболеваний. Гнойно-воспалительные осложнения у них развиваются значительно чаще, чем у пациентов, не страдающих опухолевыми заболеваниями [5]. Так, инфекционные осложнения является основной непосредственной причиной летальности у 75% больных с гемобластозами. У 80% больных инфекционные осложнения развивается на фоне нейтропении, а также отягощают проведение онкологического лечения [36].

Так, в списке осложнений терапии НХЛ не последнее место занимает интерстициальная пневмония. Li С. и его коллеги (2020) провели исследование, направленное на изучение профилактического эффекта триметоприм-сульфаметоксазола на интерстициальную пневмонию и выявление факторов риска у пациентов с НХЛ, основанное на 498 пациентах с В-клеточной НХЛ, проходивших курс RCHOP. Это исследование показало, что возникновение интерстициальной пневмонии было обычным явлением у пациентов с В-клеточной НХЛ, которая может быть предупреждена с помощью профилактического лечения триметоприм-сульфаметоксазолом пероральным один раз в день [138].

Зубкова Е.В. (2014) согласно полученным данным анализа причин летальности при НХЛ, указывает на высокую частоту запущенных стадий, агрессивный морфотип опухоли, изначально неблагоприятный прогноз. Наиболее частой причиной смерти были сепсис (55%), пневмония (68,8%), энтропатия (31,3%), геморрагический шок (24%), синдром лизиса опухоли (17%). Автор отводит важную роль совершенствованию микробиологического обследования пациентов с целью определения вида возбудителя инфекционных осложнений [16].

В исследовании Валиева Т.Т. (2012) показано, что у детей, получавших интенсивную ХТ в течение одного года по программе ВFM NHL–90, развиваются изменения в гемодинамики и кишечнике [47]. Наблюдалось изменение кишечной флоры после ХТ [26]. Показатели лейкоцитов в крови снижались до $0.5 \times 10^9/\text{л}$

которые в свою очередь приводили к агранулоцитозу и лейкомизации головного мозга [34, 104].

Также, известен факт, что более 80% питательных веществ и микроэлементов поступают в кровь путем пристеночного пищеварения. А цитостатики одинаково действуют как на энтероциты, так и на опухолевые клетки, что приводит к устранению процессов пищеварения, связанного с недостаточностью питания и гибелью клеток в результате воздействия химиотерапевтических средств [48]. На фоне ХТ также отмечается нарушение функции органов и систем в различной степени выраженности [32, 37].

Нарушение функции ЖКТ может быть стремительным на фоне приема цитотоксических препаратов или в первые трое суток [21, 31]. В свою очередь, энтеральная недостаточность у детей с НХЛ усугубляется еще и сопутствующими инфекционными осложнениями на фоне иммунодефицита, требующие интенсивной антибактериальной и противогрибковой защиты с коррекцией иммунологического статуса [163]. Таким образом, именно нормализация флоры бактериофагов определенным количеством бифидо-лактобактерий, нивелирование пареза кишечника, является одним из параметров улучшения энтеральной функции после ХТ [21, 22, 25].

Известно, что кишечный тракт – одно из основных мест локализации условно-патогенной флоры, приводящей к развитию инфекционных осложнений и эндогенной интоксикации [26]. А к основному звену септического процесса относится дисфункция микробиоты кишечника, обуславливающая необходимость исследования динамических изменений микроорганизмов на фоне интенсивной ХТ с целью обоснованного выбора путей коррекции дисбиоза толстого кишечника [120]. Также необходимо отметить, что по мнению Чернышова А.С., дисбиоз флоры кишечника и физиологические функции имеют связь с нарушением функций других систем и нарастанием эндогенной интоксикации [56].

Деятельность условно-патогенной флоры играет ведущую роль при возникновении септического процесса у онкопедиатрических пациентов с НХЛ, так как становится патогенной и угнетает численность облигатной микрофлоры с

нарастанием патогенной на фоне ХТ [9,52]. Цитостатики угнетают нормальную микробиоту и физиологические функции других систем [43,55,164,152]. Любой активный подход в лечении, особенно при гемобластозах, повышает восприимчивость пациентов к инфекциям [32, 87].

Так, Постнова И.В. (2012) у больных НХЛ в своем научном труде обнаружила более 10 видов микроорганизмов: семейство Streptococcaceae, Micrococcaceae, Corynebacterium, Neisseria, Bacteroides, Peptostreptococcus, Candida, Leptotrichia. Было отмечено увеличение частоты высеваемости представителей грибов рода Candida и семейства Micrococcaceae, а также уменьшение процента случаев представителей семейства Streptococcaceae и грамм-положительной анаэробной флоры, указывающие на критические изменения микробиоты больных на фоне дисбиоза [38].

Группа зарубежных ученых во главе с Zajac-Spychala O. (2019) изучили структуру инфекционных поражений у 328 детей, получавших лечение по поводу НХЛ за период с 2013 по 2015 года. Инфекционные осложнения были отмечены у 39,3% детей в виде бактериальных, вирусных и грибковых поражений. Наблюдался стабильный уровень бактериальных инфекций с повышением показателей резистентности и повышенный уровень вирусных и грибковых инфекций [97].

По данным различных авторов, у детей, перорально получающих антибактериальные средства широкого спектра действия, частота регистрации антибиотик ассоциированной диареи калибалась от 5% до 25% достигая в отдельных наблюдениях 62% [63].

Тандиловой К.С. (2020) изучена вероятность возникновения инфекционных осложнений, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у онкогематологических пациентов, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Она пришла к выводу, что вероятность инфицирования вышеуказанным микроорганизмом составляет 56% [8].

В структуре инфекционных осложнений также высока частота именно грибкового поражения у данной категории больных на фоне цитотоксического

лечения. По данным Du X.H. (2021), среди 472 пациентов с НХЛ 97 (20,6%) имели нозокомиальную инфекцию, в основном нижних дыхательных путей (41,2%), затем поражение ротовой полости, верхних дыхательных путей, урогенитального тракта и сепсис. Выделен 71 штамм патогенных бактерий, в том числе грамотрицательные бактерии (52,1%), грамположительные бактерии (28,2%) и грибы (19,7%). Частота обнаружения β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) у *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* составила 36,4% и 22,2% соответственно. Уровень устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам у грамотрицательных бактерий составлял 33,3%, в то время как уровень чувствительности других бактерий составлял 100%. Среди 7 штаммов *Staphylococcus aureus* 1 штамм оказался устойчивым к метициллину *Staphylococcus aureus*, а чувствительность грамм-положительных бактерий к линезолиду, тигециклинтегациклину и ванкомицину была 100%. *Candida albicans* была основным источником грибковой инфекции [70].

Михайлова Е.А. (2019) также отмечает, что за последние 20 лет мукомикоз прочно занял 3-е место среди инвазивных микозов после кандидоза и аспергиллеза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [33].

Pana Z.D. (2018) оценил безопасность применения вориконазолом с целью противогрибковой профилактики у 249 педиатрических гематологических/онкологических пациентов (острый лимфобластный лейкоз, НХЛ, острый миелоидный лейкоз) во всех 7 детских гематологических / онкологических центрах Греции в период с 2008 по 2012 год. Среднее количество курсов вориконазолом на пациента составляло 1,7, средняя доза - 7 мг / кг (диапазон от 5 до 7 мг / кг) каждые 12 часов. Наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в 70/429 (16,3%) курсах, были повышение ферментов печени (50%), гипокалиемия (24,3%), и офтальмологические нарушения (14,3%) [176].

Желудочно-кишечные побочные эффекты химиотерапии являются изнурительным и часто игнорируемым клиническим препятствием в лечении рака. Вызванные ХТ запор и диарея представляют собой постоянную проблему для

эффективного и переносимого лечения рака и являются одними из основных факторов, способствующих снижению доз, задержкам и прекращению лечения [68]. Также, коррекция дисбиотических нарушений в кишечнике у детей должна сочетать адекватный симбиоз пре- и пробиотической терапии. При этом основную роль в профилактике играют пребиотики, а уже терапия включает современные пробиотики с учетом доказанной эффективности [24]. Подробно описаны методы лечения, при этом акцент сделан на применении пробиотиков как для профилактики, так и для лечения описываемого заболевания [36].

В продолжении вышесказанного, Tarricone R (2016), указывая на то, что диарея, вызванная химиотерапией, снижает физическую работоспособность, повышает уровень тревожности и депрессии и увеличивает использование ресурсов здравоохранения. Анализ данных позволил сделать заключение, что лучший мониторинг и мероприятия по профилактике диареи, вызванной ХТ, может снизить общее экономическое бремя и улучшить качество жизни пациентов [58].

Диарея, вызванная химиотерапией, является частым симптомом, который встречается у 50-80% онкопациентов [4,76].

Диарея чаще всего встречается у пациентов, принимающих иринотекан, и в некоторых случаях опасна для жизни. Никаких окончательных мер по предотвращению диареи не существует, но есть доказательства того, что лоперамид и октреотид эффективны при диарее, вызванной химиотерапией [101].

Национальный институт рака дает рекомендации по лечению диареи, вызванной химиотерапией 3 и 4 степени, включающие октреотида ацетат, аналог соматостатина. Эти рекомендации основаны на исследованиях октреотида у взрослых. Данные о применении октреотида для лечения диареи у педиатрических онкологических пациентов ограничены. В связи с этим Pai V. со своими коллегами (2011) провел ретроспективный обзор пациентов со средним возрастом 6 лет, получавших октреотид в период с 1994 по 2008 год для лечения диареи. Полный ответ был достигнут во время 25/27 (92%) курсов. Октреотид был начат с 2 мкг / кг / день и увеличился до максимума 9 мкг / кг / день. Средняя общая

продолжительность лечения составила 9 дней. Обычными наблюдаемыми побочными эффектами были гипергликемия, гипербилирубинемия, тошнота / рвота и спазмы в животе. Таким образом, у детей октреотид продемонстрировал 92% эффективность при лечении диареи на фоне ХТ [124].

Van Den Heuvel B. (2016) предполагает, что ежемесячные инъекции октреотида длительного действия могут использоваться в качестве вторичной профилактики диареи, вызванной химиотерапией, что также подтверждает Hoff P.M. (2014) в своем исследовании [140, 170].

Sun J.X. (2014) с коллегами провели мета-анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих октреотид и плацебо в профилактике или терапии диареи, вызванной химиолучевой терапией в базах данных Medline, EMBASE, Cochrane Library и BIOSIS. Общий эффект октреотида составил 69% (204/294), а эффект плацебо - 54% (149/278) [143].

Shumar J. (2019) описывал случай пациента с тяжелой диареей, вызванной капецитабином, которая не поддавалась лечению на основе рекомендаций (лоперамида и октреотида), но разрешилась с помощью будесонида [166].

Также имеются сообщения об использовании препаратов цинка детям с острой диареей (ВОЗ) - 20 мг цинка в день в течение 10–14 дней; в предыдущих исследованиях эта доза уменьшала диарею, но усиливала рвоту. Dhingra U. (2020) изучил возможность снизить рекомендуемую дозу до 5 и 10 мг сульфата цинка с целью снижения рвоты в своем исследовании, с включением 4500 детей. Более низкие дозы цинка имели не меньшую эффективность при лечении диареи у детей и были связаны с меньшей рвотой, чем стандартная доза 20 мг [112].

Известно, что диарея - вторая по значимости причина смерти в детском возрасте, вызываемая различными микроорганизмами. Регидратация снижает риск смерти, но не эффективна для сокращения продолжительности заболевания. В последнее время пробиотики рекомендованы для профилактики или лечения желудочно-кишечных расстройств, включая диарею. Однако нет однозначных мнений на этот счет.

Группа ученых во главе с Wei D. (2018) провела поиск в Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований (CENTRAL; 2017, выпуск 7), MEDLINE (с 1946 по 2017 г.) и Embase (с 1980 по 2017 г.) (12 РКИ, 1554 пациентов) данных, подтверждающих эффективность пробиотиков в профилактике и лечении диареи, ассоциированной с химиотерапией. Были представлены недостаточные доказательства с низкой или очень низкой степенью достоверности, подтверждающие эффекты пробиотиков с отсутствием серьезных побочных эффектов во всех исследованиях [134].

Salari P. (2012) провел метаанализ клинических испытаний, чтобы показать реальную пользу пробиотиков при лечении диареи. Метаанализ показал, что пробиотики значительно уменьшают продолжительность диареи и лихорадки у детей, в то время как их влияние на продолжительность госпитализации, рвоту и количество стула в день не было значительным. Результаты систематического обзора диареи взрослых, амебиаза, диареи, связанной с *Clostridium difficile*, диареи у ВИЧ-положительных пациентов, диареи, вызванной облучением, и диареи, вызванной химиотерапией, не подтверждают эффективность пробиотиков при острой диарее. Пробиотики могут уменьшить продолжительность диареи и лихорадки у детей, но их точная эффективность при лечении диареи еще не очевидна [136].

Ghidini M. (2021) также подтверждает, что диарея является одним из основных побочных эффектов терапии больных раком и составляет около 20-30,1%, особенно после болюсного введения 5-фторурацила, иринотекана, фторпиримидинама. Автор оценил клиническую эффективность *Lactobacillus kefir* LKF01 (Kefibios[®]) в профилактике или лечении диареи, связанной с ХТ, у онкологических больных в своем проспективном исследовании. Кефибиос[®] вводили пациентам каждый день. Первичным результатом была оценка частоты диареи, вызванной ХТ 3-4 степени у 76 пациентов. В окончательный анализ включили 76 пациентов. В исследуемой популяции. Общая частота эпизодов диареи высокой степени была выше в 1-м и 2-м циклах ХТ (3,9%) с последующим резким снижением после 3-го цикла (1,3%) и отрицательной реакцией на 5-й цикл.

Lactobacillus kefir LKF01 показал свою безопасность и эффективность в предотвращении тяжелой диареи у онкологических больных, получающих лечение на основе 5-ФУ или капецитабина [109].

Touchefeu Y. (2014) провел поиск англоязычной литературы в базах Medline, Scopus и Кокрановской библиотеки по запросам «кишечная микробиота», «бактериемия», «мукозит», «диарея, вызванная химиотерапией», «мукозит, вызванный химиотерапией», вызванный лучевой терапией мукозит» и выявил заметные изменения микрофлоры кишечника у пациентов на фоне цитотоксической терапии - уменьшение *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium* cluster XIVa и *Bifidobacterium*, с увеличением доли *Bacteroides* и *Enterobacteriaceae*, что обуславливает развитие мукозита в виде диареи. Профилактика диареи, индуцированной химиотерапией, пробиотиками была изучена в нескольких рандомизированных клинических испытаниях, которые показали многообещающие результаты [153].

Pérez C. (2015), проанализировав несколько систематических обзоров заключил, что использование пробиотиков сокращает продолжительность диареи на один день и снижает на 59% риск диареи, продолжающейся более 4 дней. У детей, получавших пробиотики, пребывание в больнице короче на 24 часа. Благоприятный эффект пробиотиков зависит от вида: *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* — это два вида с доказанной эффективностью при лечении острой диареи. Использование пробиотиков снижает на 50% риск диареи, связанной с антибиотиками [128].

Lu D. (2019) провел систематический анализ безопасности и эффективности пробиотиков в профилактике и лечении диареи, вызванной химиотерапией по базам данных EMBase, Cochrane Library, PubMed, CNKI, VIP, CBM и Wanfang, с тем, чтобы предоставить достоверные доказательства для клинической практики. В метаанализ было включено 13 РКИ с участием 1024 пациентов. Результаты этого метаанализа показали, что добавление пробиотиков к традиционному симптоматическому лечению, очевидно, может снизить общую частоту диареи у онкологических пациентов и степени, и сократить продолжительность диареи. Но

у пациентов с диареей I-II степени разница не была статистически значимой. Ни одно из включенных в анализ исследований не сообщало о побочных реакциях [135].

Thomsen M. (2018) также провел обзор 60 клинических исследований, посвященных изучению различных пищевых компонентов, и 20 исследований, посвященных пробиотикам. 9 исследований пробиотиков для профилактики диареи, в результате которого были предложены некоторые пищевые компоненты как полезные адъюванты для лечения мукозита, связанного с лечением рака. Пробиотики продемонстрировали эффективность для профилактики и лечения ЭН, вызванной химиолучевой терапией, без значительных побочных эффектов. Также сообщалось, что глютамин и активированный уголь уменьшают диарею, вызванную химиотерапией, но не радиационно-индуцированный мукозит кишечника [162].

Таким образом, многосторонний подход к специальной терапии НХЛ у детей с применением современных достижений в области превентивной медицины и сопроводительной терапии позволит добиться обнадеживающих результатов лечения данной категории пациентов, повысить качество их жизни, снизить частоту осложнений химиотерапии, и, тем самым, минимизировать расходы здравоохранения и родственников больного, что весьма актуально для стран с ограниченными экономическими ресурсами.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Критериями отбора больных для исследования были: возраст до 18 лет, гистологически верифицированный диагноз «неходжкинская лимфома», полученная специальная терапия НХЛ. Согласно вышеуказанным критериям, в исследование были включены 166 пациентов, обратившиеся в ГУ «РОНЦ» МЗ СЗН РТ за 2012-2018 года. Распределение по половому признаку было следующим: мальчики – 101 (60,8%), девочки – 65 (39,2%). По регионам проживания основное число больных проживало в Хатлонской области, РРП и городе Душанбе – 54 (32,5%), 38 (22,8%) и 36 (21,6%), соответственно. На Согдийскую область и ГБАО пришлось 26 (15,6%) и 12 (7,2%) случаев. Показатели заболеваемости НХЛ среди детей в Республике Таджикистан анализированы на основе данных отчетных форм № 7 (отчёт о заболеваниях злокачественными новообразованиями) и № 35 (отчёт о контингентах больных злокачественными новообразованиями) за 2012-2018гг., а также отчетных данных отделения детской онкологии ГУ «РОНЦ».

Медиана наблюдения составила 2 месяцев, разброс от 66 месяца до 111 месяцев. Возраст больных варьировал от 1 года до 17 лет. Медиана возраста составила 5-9 лет. Распределение пациентов по возрастам представлено в таблице 1.

Таблица 1. - Распределение больных с Неходжкинскими лимфомами по возрасту (n=166)

Возраст больных, лет	Количество больных	
	абс.ч.	%
0-1	14	8,4
1-4	51	30,7
5-10	72	43,4

Продолжение таблицы 1

11-17	29	17,5
Всего	166	100,0

Как видно из таблицы 1. наибольшая доля заболевших приходилась на возрастные группы от 1 до 4 лет и 5-10 лет – 51 (30,7%) и 72 (43,4%), соответственно.

У всех 166 больных диагноз НХЛ верифицирован гистологический по биоптату измененного лимфатического узла/опухоли в патоморфологической лаборатории ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ. Согласно морфологической классификации ВОЗ (1996г.), распределение больных по гистологическим вариантам указано в таблице 2.

Таблица 2. - Распределение больных с Неходжкинскими лимфомами по гистологическим вариантам (n=166)

Гистологический вариант	абс.ч.	%
Лимфоцитарный вариант	93	56,0
Фолликулярный вариант	19	11,5
Нодальный вариант	23	13,9
Лимфопролиферативный вариант	31	18,6
ВСЕГО	166	100

Как видно из данных таблицы, по морфологическому строению среди исследуемых пациентов преобладал лимфоцитарный вариант лимфосаркомы, составивший 93 (56%) случая. Наиболее благоприятным вариантом являлся лимфопролиферативный, который встречался в 31 (18,6%) случае. К неблагоприятным гистологическим вариантам в плане прогноза относились нодулярный и фолликулярный типы, установленные у 19 (11,5%) и 23 (13,9%) больных, соответственно.

Биопсии опухоли предшествовала пункция увеличенного лимфатического узла/образования/брюшной/плевральной полости с подтверждением диагноза

«лимфосаркома» во всех случаях (n=166) в патоморфологической лаборатории ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ (таблица 3).

Таблица 3. - Характеристика материала для цитологического исследования, (n=166)

Источник исследуемого материала	Количество пациентов	
	абс.ч.	%
Пункция периферических лимфоузлов	108	65,0
Пункция плевральной жидкости	23	13,8
Пункция из брюшной полости	35	21,2
Всего:	166	100

В более половине случаев (65%) предварительный диагноз устанавливался цитологически при пункционной биопсии периферических лимфатических узлов. В последующем, 108 больным произведена биопсия из периферических лимфоузлов шеи, подмышечных, паховых областей. Биопсия увеличенных лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства требовала оперативного вмешательства.

Дифференцированный подход в выборе протокола ХТ в лечении НХЛ на сегодняшний момент может быть обеспечен лишь путем уточнения биологических свойств опухоли путем иммуногистохимического исследования (ИГХ). Однако в виду недостаточных экономических ресурсов данное исследование в республике для уточнения иммунофенотипа опухоли при НХЛ не проводилось. Лишь в настоящем исследовании всем пациентам подгруппы Б (n=43) было проведено вышеупомянутое исследование с целью уточнения тактики лечения в условиях лаборатории онкологического учреждения Российской Федерации (НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина).

Результаты ИГХ исследования представлены на рисунке 1.

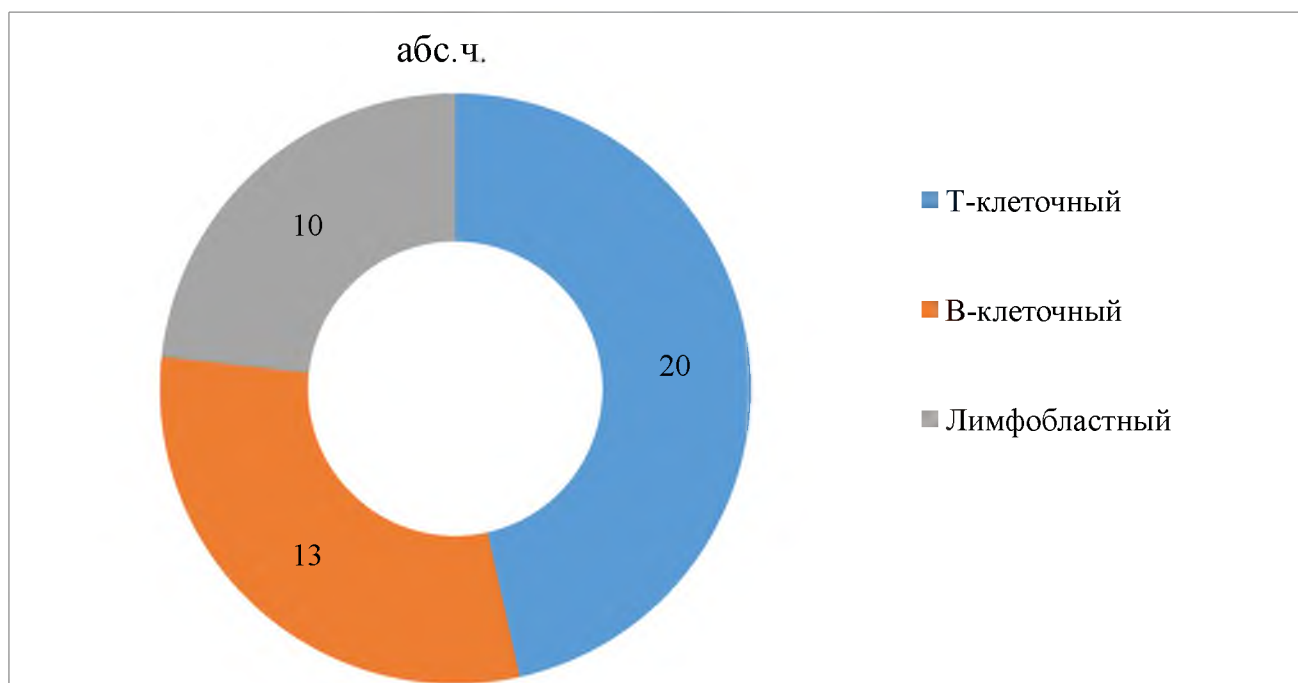


Рисунок 1. – Структура иммунофенотипов неходжкинских лимфом у детей основной подгруппы Б (n=43), абс.ч.

В результате ИГХ исследования у 43 больных подгруппы было обнаружено, что наиболее частым иммунофенотипом НХЛ у детей была Т-лимфобластная лимфома из клеток предшественниц у 20 (46,5%) больных, В-лимфобластная лимфома из клеток предшественниц составила - 13 (30,9%) случаев, лимфобластный вариант встречался у 10 (23,2%) пациентов.

После проведенных клинических, лучевых, инструментальных и лабораторных методов обследования для установления степени распространенности опухолевого процесса использована клиническая классификация, принята в Анн-Арбор в модификации S.Murphy для НХЛ у детей (ВОЗ 2001г). Так, пациенты с I стадией в нашем исследовании не встречались, II клиническая стадия установлена у 80 (48,3%) больных, III - у 45 (27,1%) детей, IV стадия выявлена у 41 (24,6%) детей.

Основой определения стадии НХЛ на сегодняшний день остается классификация Ann Arbor (1972 г.) в модификации Cotswold (1989 г.), представленная в виде таблицы ниже:

Таблица 4. – Клиническая классификация Неходжкинских лимфом

Стадия	Характеристика
I	Поражение одного региона лимфатических узлов или лимфатической структуры (например, селезенка, тимус, лимфатическое глоточное кольцо Пирогова-Вальдейера)
II	Поражение двух или более регионов лимфатических узлов по одну сторону от диафрагмы
III	Поражение регионов лимфатических узлов или лимфоидных структур по обе стороны от диафрагмы
IV	Поражение экстранодального региона (-ов) не соответствующее условиям E, как указано ниже
Для всех стадий A B (достаточно одного признака)	Нет симптомов опухолевой интоксикации Лихорадка выше 38 ⁰ C не обусловленная другими причинами Профузные ночные поты со сменой постельного или нательного белья Потеря более 10% веса в течение 6 месяцев до постановки диагноза
Для стадий I-III E	Поражение одного экстранодального региона смежного («по контакту») или находящегося вблизи пораженного региона лимфатических узлов
X	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10см в наибольшем размере или медиастенально-торакальный индекс более 1/3

Симптомы интоксикации («B») имели место у 94 (57%) больных и оценивались в соответствии с классификацией Ann-Arbor (1972) и REAL-классификацией, утвержденной ВОЗ (2008г). К симптомам интоксикации относили: повышение температуры тела выше 38⁰C не менее трех дней подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты и снижение массы тела на 10% за 6 месяцев. Общее состояние детей при первичном обращении оценивалось по шкале ECOG-ВОЗ, согласно которой состояние 53 (31,9%) больных оценено в 1-2 балла, и у 113 (68.0%) – в 3-4 балла.

При планировании дизайна исследования все пациенты были распределены на 2 группы: контрольная – 81 пациент, основная – 85 пациентов. Обе группы также сравнены по степени распространенности основного заболевания (рисунок 2).

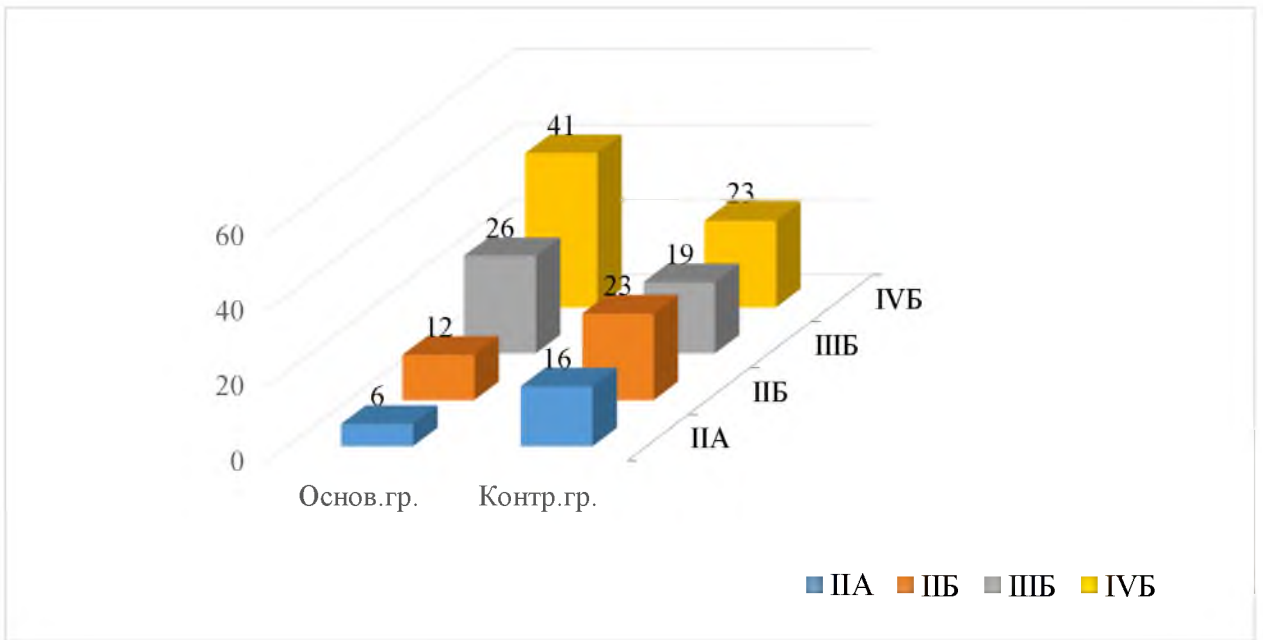


Рисунок 2. – Распределение больных в контрольной и основной группах с учетом стадии заболевания (n=166), абс.ч.

Как видно из рисунка 1. в основной группе количество детей со стадией IVb было в 2 раза больше, чем в контрольной.

Также нами была анализирована частота встречаемости различных морфотипов НХЛ у детей в контрольной и двух основных подгруппах А и Б (рисунок 3.):

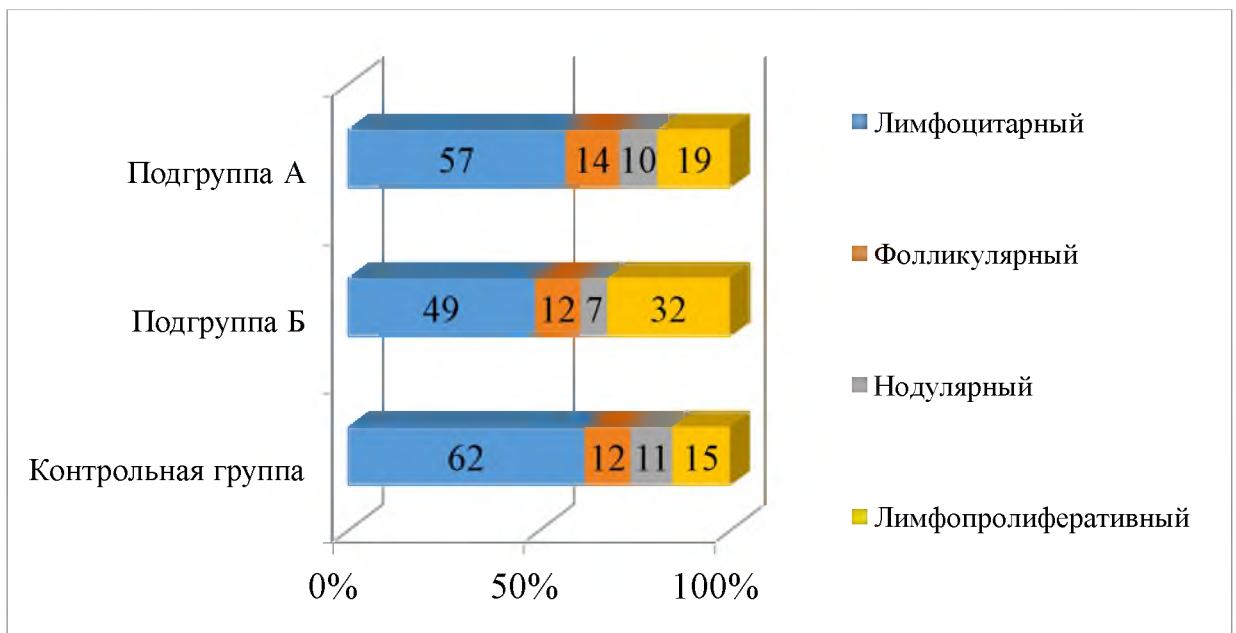


Рисунок 3. – Распределение морфотипов Неходжкинских лимфом в контрольной группе, подгруппах А и Б (n=166).

Исходя из диаграммы, мы видим равномерное распределение всех четырех морфотипов НХЛ в трех группах, что играет важную роль в получении достоверных результатов в дальнейшем

И так, в группу контроля (сравнения) был включен 81 пациент, чьи данные были получены ретроспективно. Данным больным были проведены ранее принятые протоколы ХТ НХЛ - АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР, без профилактики и коррекции осложнений основной терапии. Основную группу (проспективную) составили 85 детей. Основная группа, в свою очередь была разделена на подгруппу А – 42 ребенка, которым были применены профилактические и коррекционные мероприятия на фоне ранее принятых протоколов лечения НХЛ (АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР) (таблица 5.); и подгруппу Б - 43 пациента, которым впервые применен современный протокол лечения НХЛ ВФМ-90-NHL (таблица 6.) в сочетании с профилактикой и коррекцией осложнений ХТ. Все пациенты получали специальное лечение стационарно в условиях отделения детской онкологии ГУ «РОНЦ».

Таблица 5. – Ранние применявшиеся схемы химиотерапии при Неходжкинских лимфомах у детей

Режим	Название препаратов	Дозы химиопрепаратов	Интервал между курсами
АСОР	Доксорубицин	25мг/ м ²	2, 9, 16 день
	Винкристин	1,4мг/ м ²	1, 8, 15 день
	Циклофосфан	600мг/м ²	1, 8, 15 день
СНОЕР	Доксорубицин	50мг/ м ²	1 день
	Винкристин	1,4мг/ м ²	1 день
	Циклофосфан	750мг/м ²	1 день
	Этапазид	100мг/м ²	с 3-5 день
	Преднизолон	внутри 60мг/м ²	с 1-5 день
СНОР	Доксорубицин	50мг/м ²	1 день
	Винкристин	1,4мг/м ²	1 день
	Циклофосфан	750мг/м ²	1 день
	Преднизолон	60мг/м ²	с 1-5 день
АСОЕР	Доксорубицин	25мг/м ²	2, 9, 16 день
	Винкристин	1,4мг/м ²	1, 8, 15 день
	Циклофосфан	600мг/м ²	1, 8, 15 день
	Этапазид	100мг/м ²	3, 10, 16 день

Таблица 6. – Протокол BFM-90 NHL применявшийся у детей с Неходжкинскими лимфомами

Режим		Название препаратов	Дозы химиопрепаратов	Дни введения
BFM-90 NHL		Дексаметозон	внутри 5-10мг/м ²	1-5 дни
		Циклофосфан	200 мг/м ²	1, 2 дни
	Блок А	Дексаметозон	внутри 10мг/м ²	1-5 дни
		Ифосфамид	в/в 1ч 800 мг/м ²	1-5 дни
		Винкристин	в/в 1,5мг/м ²	1 день
		Метотрексат	24 ч. в/в 5г/м ² (1г/м ²)	1 день
		Лейковорин**	в/в 15мг/м ² через 42, 48, 54 час от начала инфузии метотрексата	
		Цитозар	1 ч в/в 150мг/м ² 2 р/д	4, 5 дни
		Вепезид	1 ч в/в 100мг/м ²	4, 5 дни
		Mtx/AraC/Pred*	э/л 12/30/10 мг	1, 5 дни
Блок В	Дексаметозон	внутри 10мг/м ²	1-5 дни	
	Винкристин	в/в 1,5мг/м ²	1 день	
	Циклофосфан	1 ч. в/в 200 мг/м ²	1-5 дни	
	Метотрексат	24 ч. в/в 5г/м ² (1г/м ²)	1 день	
	Лейковорин**	в/в 15мг/м ² через 42, 48, 54 час от начала инфузии метотрексата		
	Доксорубицин	в/в 25 мг/м 2	4, 5 дни	
Mtx/AraC/Pred*	э/л 12/30/10 мг	1, 5 дни		

*Примечание: * метотрексат/цитозар/преднизолон; ** доза лейковорина определяется по концентрации метотрексата в сыворотке*

В подгруппе Б больные получили лечение в зависимости от заключения иммуногистохимического исследования: В- или Т-клеточный вариант НХЛ. Интервалы между началом курсов (блоков) не превышали 18-21 день. Однако, в виду высокого токсического эффекта метотрексата и большого риска летальных исходов при отсутствии технической возможности мониторинга концентрации цитостатика в плазме крови (отсутствие автоматического иммунологического анализатора) на фоне проводимой ХТ нами был исключен данный компонент из протокола BFM-90 NHL.

Курсовая доза для эндолюмбального введения химиотерапевтических средств в подгруппе Б (n=43) определялась с учетом возраста пациентов (таблица 7.):

Таблица 7. - Возрастные дозы препаратов для эндолюмбального введения при лечении Неходжкинских лимфом

Возраст, годы	Доза, мг		
	Метотрексат	Цитарабин	Преднизолон
<1	6	16	4
>1 <2	8	20	6
>2 <3	10	26	8
>3	12	30	10

При изучении анамнеза пациентов было выявлено, что отягощенность по онкологическим заболеваниям имели 12,5% родителей пациентов. Патологическое течение беременности отмечали 19,4%, а близкородственные браки встречались в каждом четвертом случае (25,2%). По длительности заболевания данные варьировали от 22 до 111 месяцев, и в среднем составляли 77 месяцев. Так же имеется данные, что 22 (13,2%) больных, поступивших в специализированное отделение с уже доказанным диагнозом, были обследованы и оперированы в медицинских учреждениях по месту жительства.

Основными жалобами при первичном обращении были слабость, похудание, наличие опухолевидных образований в области шеи, живота, мягких тканей туловища, потливость, периодический подъем температуры, кашель и отсутствие аппетита (рисунок 4.):

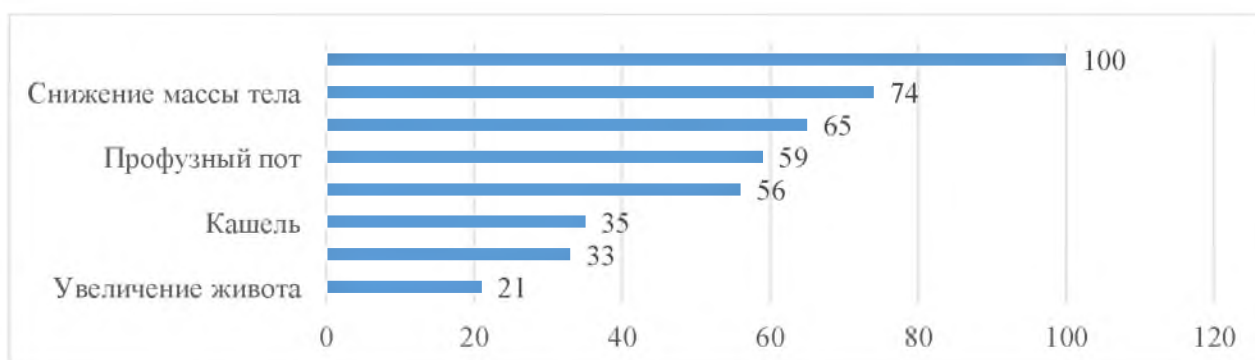


Рисунок 4. – Структура жалоб пациентов при первичном обращении, % (n=166)

Вышеперечисленные жалобы носили сочетанный характер. По данным физикального осмотра и результатов инструментальных методов исследования пациенты имели следующие проявления основного заболевания (таблица 8.):

Таблица 8. – Клинические проявления Неходжкинских лимфом у детей при первичном обращении по возрастам (n=166)

Клиника	Распределение по возрастам, лет				Всего абс.ч. (%)
	0-1	1-4	5-10	11-17	
Дефицит массы тела	13	18	18	19	68 (41%)
Опухолевая интоксикация	2	5	4	4	15 (9%)
Образование в грудной полости	1	2	3	4	10 (6%)
Образование брюшной полости и забрюшинного пространства	2	6	7	6	21 (13%)
Гепатомегалия	-	4	2	1	7 (4%)
Спленомегалия	-	2	1	1	4 (2%)
Увеличение периферических л/узлов	-	6	10	17	33 (21%)
Образование мягких тканей	1	-	-	1	2 (1%)
Асцит	-	-	2	-	2 (1%)
Плеврит	-	-	1	3	4 (2%)
Всего	166 (100%)				

Так, основными клиническими проявлениями НХЛ у детей были дефицит массы тела более 10%, увеличение периферических лимфатических узлов и образование в брюшной полости. Размеры опухоли варьировали от 5см до 25 см, и

у 37 (22%) не превышали 5см в наибольшем измерении, у 58 (35%) – до 10см, и образования более 10 см встречались у 71 (43%) больных.

2.2. Методы исследования

При изучении некоторых показателей заболеваемости НХЛ анализировали частоту, удельный вес в общей структуре заболеваемости ЗНО в Республике Таджикистан на основе отчетных форм №7 («Отчёт о заболеваниях злокачественными новообразованиями») и №35 («Отчёт о контингентах больных злокачественными новообразованиями») за 2012-2018гг. Проведен анализ распределения случаев НХЛ среди злокачественных новообразований отдельно по регионам, локализациям, полу, возрасту, а также о состоящих на учёте; журналов регистрации пациентов поликлинического отделения, с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования.

Анализ анамнестических данных проводился по разработанной анкете. Изучаемые параметры включали в себя: паспортные данные, история жизни в хронологическом порядке, данные о течении беременности и родов ребенка, близкородственные браки, семейной предрасположенности к онкологическим заболеваниям, перенесенных сопутствующих заболеваний, сведения о диагнозе направившего учреждения, диагноз при поступлении, результаты лабораторных анализов до и после химиотерапии, результатов иммуногистохимии, результатов исследования показателей лактатдегидрогеназы до, во время и после лечения, степень энтеральной недостаточности в виде частоты испражнений до и после химиотерапии, состояние регионарных лимфатических узлов, описание частоты и структуры осложнений в процессе и после химиотерапии, комплексная терапия по коррекции и профилактики энтеральных осложнений, оценка эффективности лечения, длительность наблюдения в месяцах.

Объективное исследование включало: физикальный осмотр, пальпацию периферических лимфоузлов. С целью оценки общего состояния все пациенты также были осмотрены педиатром, а при необходимости, проводились

консультации врачей других специальностей (педиатр, невропатолог, стоматолог, лор врач, кардиолог).

Комплексное обследование больных включало общеклинические, биохимические и бактериологические анализы (крови, мочи, кала), рентгенологическое исследование и компьютерная томография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов, забрюшинного пространства.

Традиционные методы клинического исследования включали: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение ЛДГ, миелограмма, коагулограмма, определение групповой принадлежности и резус-фактора, электрокардиограмма (n=166). Лабораторная диагностика опухолей была осуществлена в условиях ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ.

В обязательном порядке проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, щитовидной железы (n=166) на аппарате SSD – 500 АЛОКА. Указанные методы исследования проводились в отделении рентгенологической и ультразвуковой диагностики ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ.

У всех пациенток выполнялось рентгенологическое исследование органов грудной полости до и после лечения с интервалом 2 курсов. По показаниям – рентгенография желудка, экскреторная урография (n=85).

Для оценки степени распространённости опухолевого процесса, и оценка опухолевого процесса 85 пациентам была проведена компьютерная томография (КТ) в условиях диагностического отделения ГУ «РОНЦ» на аппарате SIEMEN SSOMATOME motion 6.

Алгоритм обследования пациента с подозрением на НХЛ включал цитологическое исследование костного мозга. В связи с этим 85 детям была выполнена миелограмма костного мозга, которая позволила установить диагноз в 12 случаях. Повторная миелограмма проводилась после 6 курсов по протоколу BFM-90.

Цитологическое исследование опухолевого субстрата, позволившее предположить НХЛ, выполнено 166 больным в патогистологической лаборатории ГУ «РОНЦ». Окраска стекол-препаратов проводилась по методу Романовского–Гимзы по стандартной методике. В 12 случаях цитологические исследования оказались ложноотрицательными.

Завершающим этапом диагностики являлось обязательное патогистологическое исследование удалённого во время биопсии/операции макропрепарата (n=166), с оценкой распространённости опухолевого процесса наличия в условиях патологоанатомической лаборатории ГУ «РОНЦ». Проводку материала и приготовление парафиновых блоков осуществляли по стандартной методике, включающей окрашивание гистологических препаратов гематоксилином и эозином, с последующим изучением под микроскопом Carl Zeiss Primo Star. После фиксации в 10% нейтральном формалине материал заливали в парафин, гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, метиловым зеленым и пиронином по Браше.

Иммунологическая верификация фенотипа НХЛ была проведена 43 пациентам в отделении патологической анатомии опухолей человека НИИ КО ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» на приборе (FACS can Becton Dickinson, США).

Бактериологическое исследование кишечного содержимого с качественной и количественной оценкой микробиоты и определением чувствительности к антибактериальным средствам до, в процессе и после ХТ НХЛ проводилось в лабораторно-диагностическом центре «Диамед». Забор материала производился до начала химиотерапевтического лечения и через 2 недели после его окончания. Бактериологические исследования проводились по следующей методике: все посева инкубировали в термостате при температуре 37С⁰. Идентификацию бактерий до уровней рода и вида проводили с использованием методик и схем идентификации. Для первичного посева энтеробактерий используются следующие питательные среды - Левита, агар Плоскирова, среда Сорбитол. По количеству

высеянных на соответствующей среде колоний с учетом посева, степени разведения выявляли количественное содержание всех микробов в 1 грамме фекалий. Коки выделяли на Агаре путем посева 0,05 разведения 10-5 и 10-8. Посевы инкубировались в микроаэрофильных условиях. Семейство Enterobacteriaceae определяли посевом 0,1 мл суспензии фекалий из разведения 10-5 и 10-12 на среду Эндо и из разведения 10-5 на среду Плоскирова. Обязательно проводили весь объем исследования на выделение патогенных микроорганизмов семейства кишечных бактерий. Количество содержания бифидобактерий определяли, высевая 1 мл суспензии из разведений в полужидкую среду на питательной основе Бактофаг. Энтерококки и стафилококки определяли на Enterobacteriaceae агаре. В нашей исследовании бифидобактерий определяли до и после проведения ХТ. В группу сравнение вошли 25 здоровых детей, которым проводилось исследование кишечного микробиоценоза с использованием корригирующей терапии. Для установления влияния антибиотиков на риск развития энтеральной недостаточности использована модифицированная методика - в чашке Петри с плотной питательной средой, содержащей антибиотики в различных концентрациях (цефтриаксон, клафоран, пео-гентамицин).

С целью определения степени дисбиотических нарушений кишечной флоры была использована классификация Бондаренко В.М. (таблица 9.) [4]

Таблица 9. – Классификация дисбиотических нарушений толстокишечного содержимого

Степень дисбиоза	Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки	Данные клинического обследования
I	Снижение общего количества основных представителей микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до 10^7 - 10^8 КОЕ/г, уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10^6 КОЕ/г, снижение количества условно патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^3 КОЕ/г	Измененный аппетит, метеоризм, неустойчивость стула, неравномерная окраска каловых масс

I	Снижение основных представителей кишечной микрофлоры до 10^5 КОЕ/г, увеличение количества лактозонегативной кишечной палочки до 10^4 - 10^5 КОЕ/г на фоне уменьшения количества их нормальных форм, повышение количества условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^4 КОЕ/г	Метеоризм. Умеренно выраженные диарея и запоры, чувство распирания после приема пищи, мигрирующие, неопределенные боли в животе, симптомы гиповитаминоза. Отрыжка, изжога, кожные аллергические реакции
III	Снижение до 10^3 - 10^4 КОЕ/г; отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов, повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^4 КОЕ/г	Усиление симптомов желудочно-кишечной диспепсии. Появление трофических расстройств
IV	Отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры, отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью, подавляющее превосходство условно патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций (более 10^8 КОЕ/г)	Симптомы общей интоксикации. Патологические примеси в кале, нарушения общего статуса организма, генерализация процесса при крайнем ослаблении организма

Согласно данной классификации нами определялась выраженность дисбиоза толстого кишечника с дальнейшим определением метода коррекции энтеральных нарушений у онкопедиатрических больных.

Впервые в Республике Таджикистане в ГУ «РОНЦ» было внедрено определение онкомаркера лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в условиях клинической лаборатории. ЛДГ - фермент, который участвует в процессе окисления глюкозы и образования молочной кислоты. Существует целый ряд заболеваний и патологических состояний, которые характеризуются умеренным или значительным повышением ЛДГ в крови. В клетках злокачественных опухолей отмечается повышенное количество ЛДГ. Определение уровня ЛДГ проводилось всем пациентам основной группы (n=85) до лечения, после 2, 4 курсов ПХТ и через 3 месяца после окончания специального лечения с целью прогноза и мониторинга эффективности проведенной терапии в сыворотке плазмы крови кинетическим методом фирмы Вектор БЕСТ (Россия). Уровень маркера определяли в сыворотке биохимическим методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 4500 (Россия) (рисунок 5.). При расчетах были использованы дискриминационные уровни, установленные производителями тест-систем для ЛДГ - 225-450 ЕД/л.



Рисунок 5. - Анализатор Stat Fax 4500 (производство России)

Непосредственные результаты лечения оценивались в соответствии с рекомендациями EORTC. Эффективно лечеными считались только больные, достигшие «полной» или «неуверенной» полной ремиссии. Под «полной ремиссией» подразумевалось полное исчезновение всех опухолевых проявлений заболевания на срок не менее 4 месяца после окончания лечения. Под

«неуверенной полной ремиссией» подразумевалось уменьшение опухолевых проявлений заболевания до такой степени, когда после окончания лечения определялись увеличенные не более чем до 1,0-1,5см отдельные лимфатические узлы и их размеры не увеличивались в течение 4 и более месяцев после окончания лечения. Под «прогрессированием» понималось появление новых опухолевых очагов в процессе лечения или увеличение исходных очагов поражения на 25% от их минимального размера, а также у больных с полной ремиссией появление новых очагов или возобновление роста опухоли в исходных зонах в течение 4 месяцев после окончания лечения. Также, отдаленные результаты лечения оценивались на основании данных сведений из амбулаторных карт поликлинического детского отделения ГУ «РОНЦ» МЗ РТ, сведений из областных онкологических диспансеров, телефонного опроса части больных и их родственников.

Рассчитывались динамическая выживаемость и общая кумулятивная выживаемость по методу Каплан-Мейера, со сравнением кривых по F–критерию Кокса и Logrank теста.

2.3. Статистические методы

При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований». Все данные были сформированы по разработанным анкетам и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводили методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Вычисляли средние показатели (M) и ошибку среднего значения ($\pm m$) для абсолютных величин и относительные доли (P, %) для качественных величин. При парных сравнения качественных показателей в независимых группах использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Множественные сравнения в качественных группах проводились по Q-критерию

Кохрена. Нулевая гипотеза опровергалась при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона. Рассчитывалась динамическая выживаемость и общая выживаемость по методу Каплан-Мейера, со сравнением кривых по F-критерию Кокса и Logrank теста.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ показателей заболеваемости НХЛ у детей в Республике Таджикистан

Анализ данных отчетных форм №7 и № 35 за 2012 0- 2018 года, у взрослых пациентов показал, что ведущие первое и второе место в общей структуре онкологической заболеваемости в Республики Таджикистан занимают рак молочной железы (РМЖ) и рак шейки матки. Стабильно третье и четвертое места занимают рак желудка и рак кожи. Лимфомами в общей популяции взрослого населения занимае 6-8 место.

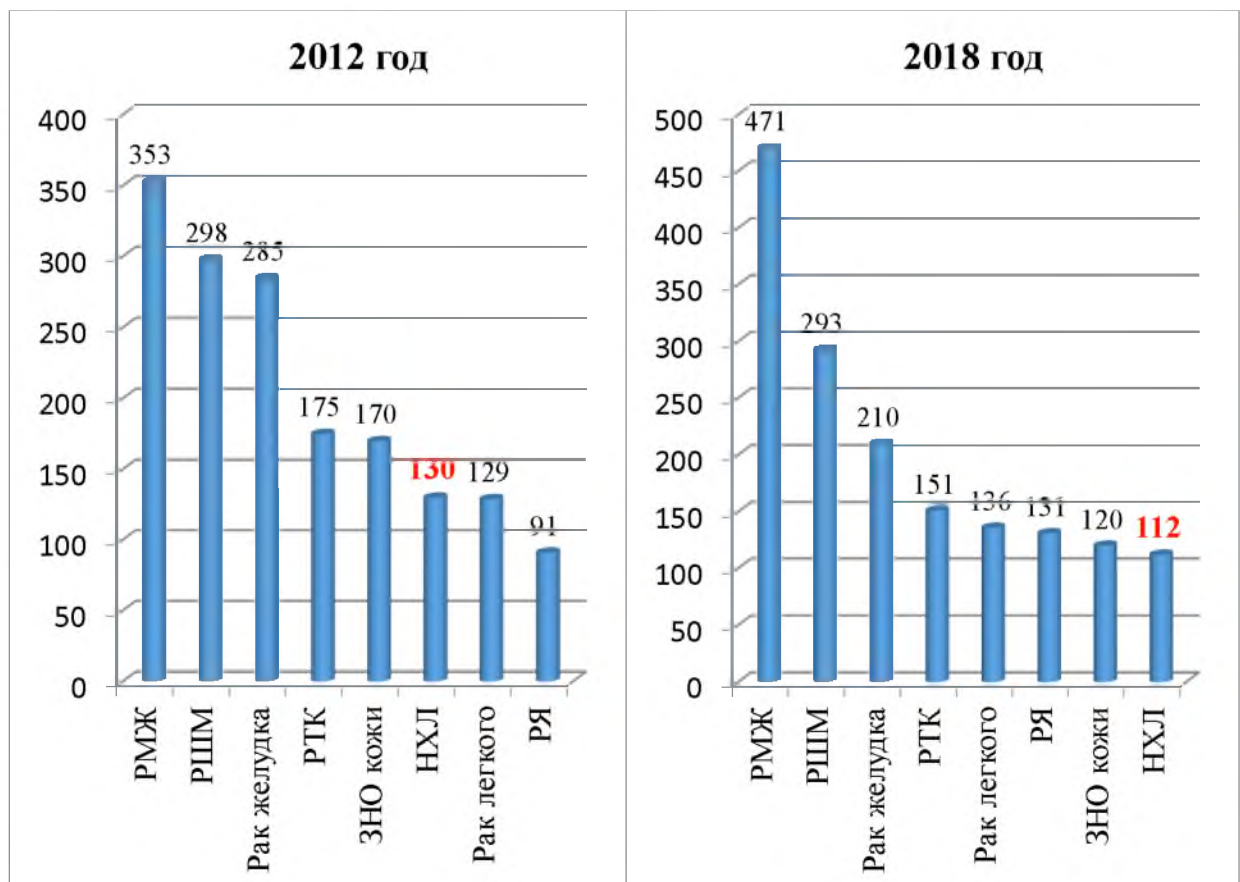


Рисунок 6. - Структура онкологической заболеваемости по впервые выявленным случаям в Республике Таджикистан за 2012 и 2018 гг., (абс.ч.)

По сравнению с взрослым населением у детей Лимфомы всегда занимают первое место.

Нами была изучена структура онкопатологии в детском возрасте (0-17 лет) со сравнением показателей за 2012 и 2018 года. Показатели заболеваемости рассчитывались на 100 тысяч детского населения (рисунок 7.)

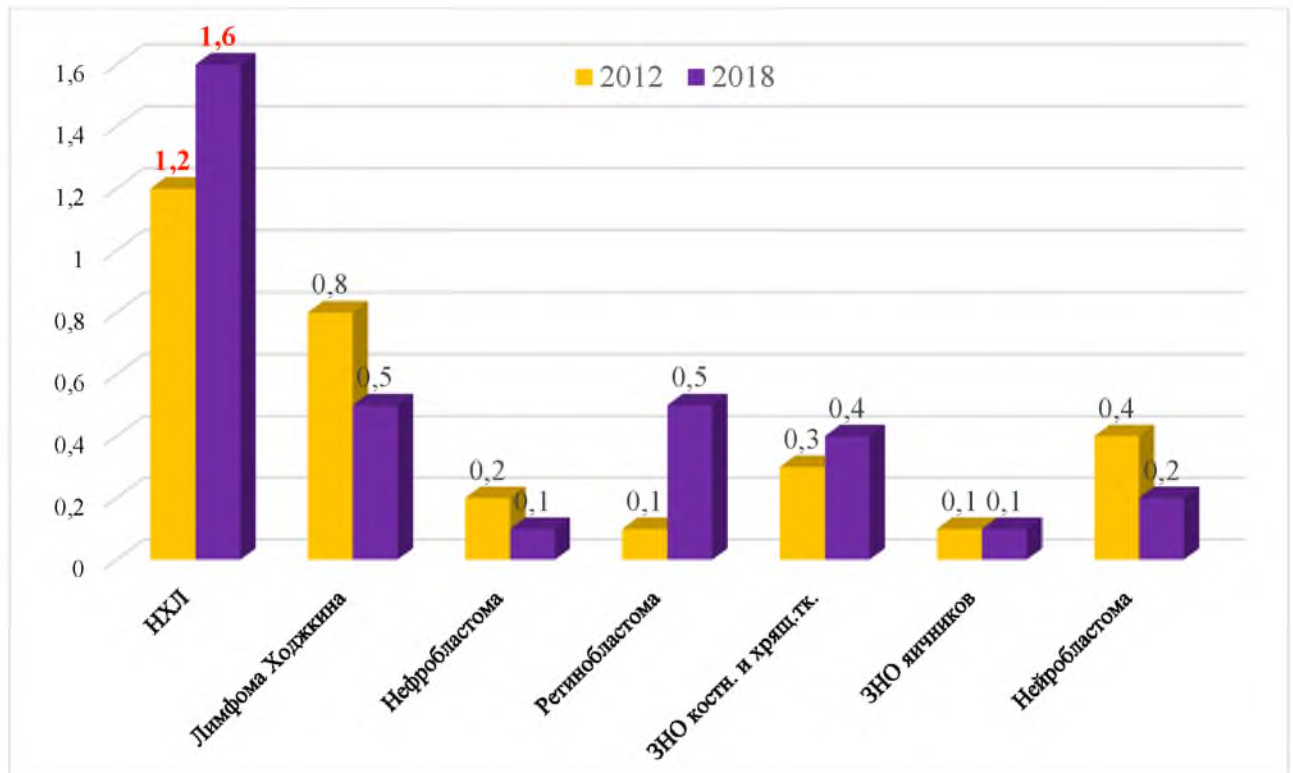


Рисунок 7. - Структура показателей заболеваемости злокачественных новообразований в детском возрасте в Республике Таджикистан за 2012 и 2018гг. (на 100 тыс. детс. нас.)

На представленной выше диаграмме наглядно отмечены наиболее часто встречающиеся онкологические патологии в детском возрасте согласно отчетным данным по нашей республике. Лидирующую позицию занимают НХЛ, причем отмечено увеличение показателя заболеваемости с 1,2 на 100 тыс. детс. нас. в 2012 году до 1,6 на 100 тыс. детс. нас. в 2018 году. Аналогичный рост заболеваемости отмечен при ретинобластоме в 5 раз (0,1 в 2012, 0,5 на 100 тыс.детс.нас. в 2018 году), и злокачественных новообразованиях костной и хрящевой тканей – с 0,3 до

0,4 на 100 тыс.детс.нас. По другим нозологиям (ЛХ, нефробластома, нейробластома) отмечается снижение в 2018 года.

Также нами рассмотрено распределение лидирующих нозологий по возрастным группам и годам за период 2012-2018 года (таблица 10).

Таблица 10. - Лидирующие нозологии в структуре онкологической заболеваемости во всех возрастных группах в Республике Таджикистан за 2012-2018 гг., (абс.ч.)

Возраст год	0-4	5-14	15-17	18-19	20-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65 и ↑
2012	НХЛ (12)	НХЛ (14)	НХЛ (7)	ОС (5)	НХЛ (9)	ЛХ (15)	РМЖ (76)	РМЖ (125)	РМЖ (87)	РЖ (106)
2013	НХЛ (11)	НХЛ (21)	НХЛ (8)	ОС (6)	ЛХ (14)	РМЖ (97)	РМЖ (116)	РМЖ (123)	РМЖ (77)	РЖ (112)
2014	НХЛ (8)	НХЛ (12)	ОС (6)	НХЛ (4)	ЛХ (7)	РМЖ (25)	РМЖ (121)	РМЖ (157)	РМЖ (110)	РЖ (100)
2015	НХЛ (6)	НХЛ (16)	ЛХ (6)	ЛХ (4)	РМЖ (11)	РМЖ (47)	РМЖ (96)	РМЖ (123)	РМЖ (125)	РЖ (100)
2016	ЛХ (13)	ЛХ (19)	ОС (5)	ЛХ (7)	РМЖ (5)	РМЖ (37)	РМЖ (93)	РМЖ (130)	РМЖ (148)	РЖ (92)
2017	ЛХ (12)	ЛХ (15)	ОС (12)	ОС (8)	ОС (16)	РМЖ (37)	РМЖ (80)	РМЖ (134)	РМЖ (135)	РЖ (90)
2018	НХЛ (8)	НХЛ (19)	НХЛ (7)	ЛХ (7)	ОС (6)	РМЖ (43)	РМЖ (118)	РМЖ (145)	РМЖ (118)	РЖ (77)

Примечание: НХЛ – неходжкинские лимфомы, ОС – остеосаркома, ЛХ – лимфома Ходжкина, РМЖ – рак молочной железы, РЖ – рак желудка.

Как видно из данных таблицы 12., в возрастных группах 0-4, 5-14 и 15-17 лет среди обоих полов впервые зарегистрированные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей занимают 1-ое ранговое место чаще ЛХ и ОС, и не встречаются после 24 лет. В свою

очередь, НХЛ по частоте лидировали в возрастных группах 0-4 и 5-14 лет. А основной пик заболеваемости приходился на возраст 5-14 лет. С 25 до 64 лет – лидировал РМЖ, и в возрасте 65 и старше - РЖ являлся ведущей онкопатологией. Таким образом, мы явно прослеживаем закономерности распределения ЗНО в зависимости от возрастного тренда.

Детальный анализ показателей заболеваемости НХЛ у детей за 2012-2018 гг. также показал тенденцию к росту, что возможно связано как с улучшением ранней диагностики данного заболевания, так и с истинным ростом в связи с рядом экологических и ионизирующих факторов (рисунок 8.).

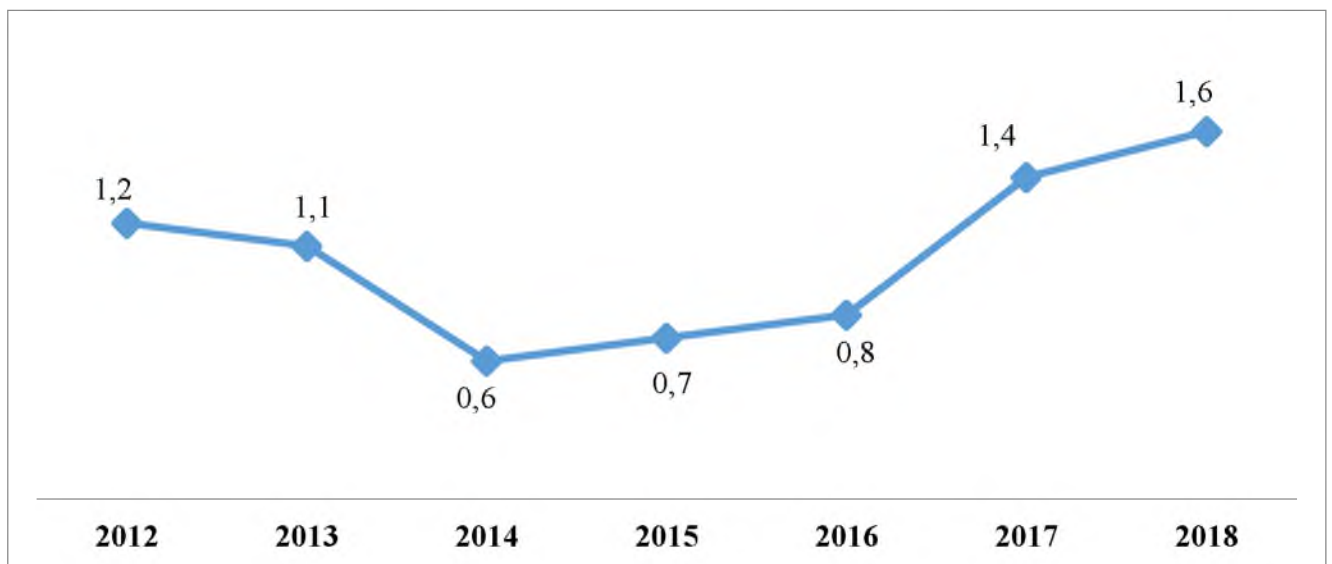


Рисунок 8. - Динамика показателей заболеваемости Неходжкинских лимфом за 2012-2018гг. в Республике Таджикистан (на 100 тыс. детского населения)

При изучении характера распределения онкопедиатрических пациентов с НХЛ по степени распространенности злокачественного процесса (рисунок 10.) согласно статистическим данным за 2012-2018 года, выявлено, что локализованные (ранние) формы (I-II стадии) обнаруживаются в 72,1-86,0% случаев, III стадия - в пределах 3,8-18,7%, и IV стадия выявляется у 11,3-19,6% больных.

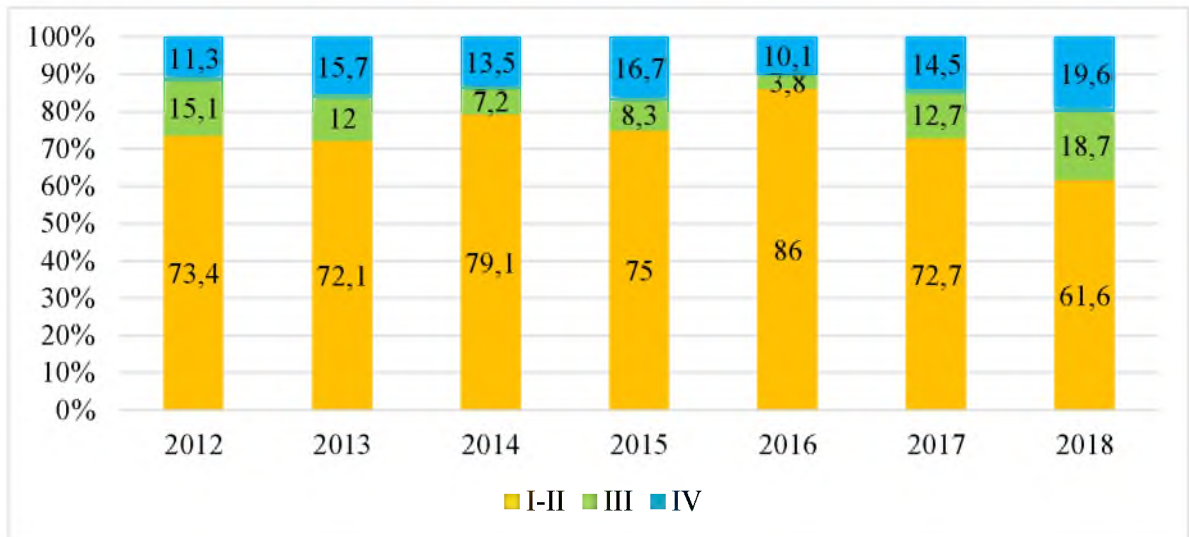


Рисунок 9. - Распределение детей с Неходжкинскими лимфомами с учетом распространенности процесса за 2012-2018 гг., %

Таким образом, НХЛ стабильно занимает 6-8 ранговое место в общей структуре онкопатологии по республике среди всех возрастных групп, и ведущее – среди детского населения по данным за 2012-2018гг. Показатели заболеваемости НХЛ среди детей и частота встречаемости распространенных стадий заболевания имеют тенденцию к росту за 2016-2018 года. Все приведенные факты обосновывают поиски новых путей по своевременной диагностике и улучшению результатов лечения НХЛ у детей в республике.

3.2. Результаты лечения Неходжкинских лимфом у детей в контрольной группе

С целью анализа причин неудовлетворительных результатов лечения по ранее принятым протоколам нами ретроспективно был analyzed 81 случай НХЛ у детей, получивших специальную терапию в условиях детского онкологического отделения ГУ «РОНЦ» за период 2012-2014гг., именуемая в дальнейшем как контрольная группа.

Критериями включения были верифицированный диагноз «неходжкинская лимфома», возраст от 0 до 17 лет, использование ранее принятых протоколов ХТ в

лечения НХЛ - АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР. Распределение пациентов контрольной группы по степени распространенности онкопроцесса было практически равномерным, но стадии IIВ и IVВ встречались в более половине случаев – 56,8% (рисунок 10.).

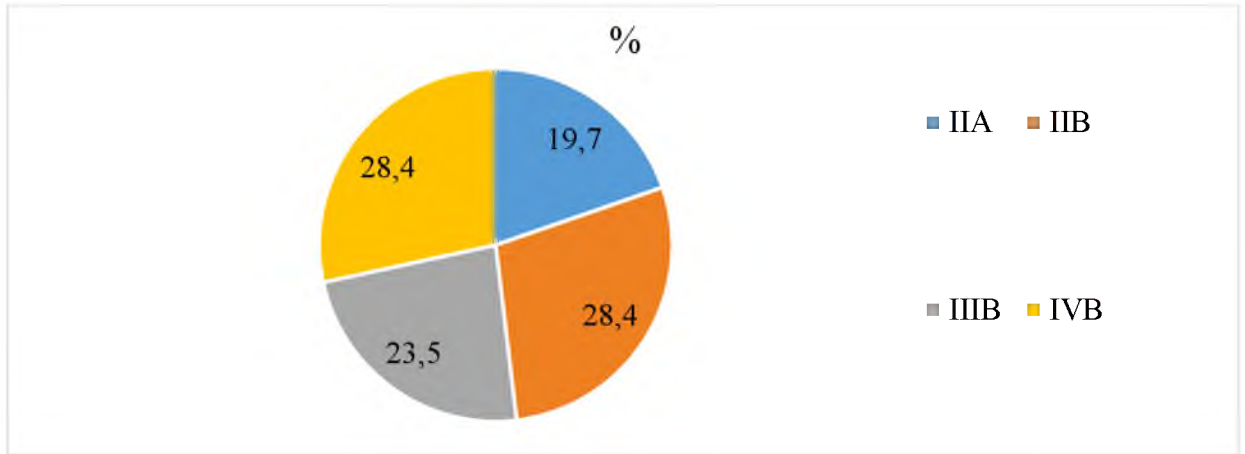


Рисунок 10. – Распределение больных в контрольной группе с учетом стадии заболевания (n=81), %

Также была дана оценка распределению пациентов в контрольной группе в зависимости от морфотипа опухоли (рисунок 11.):

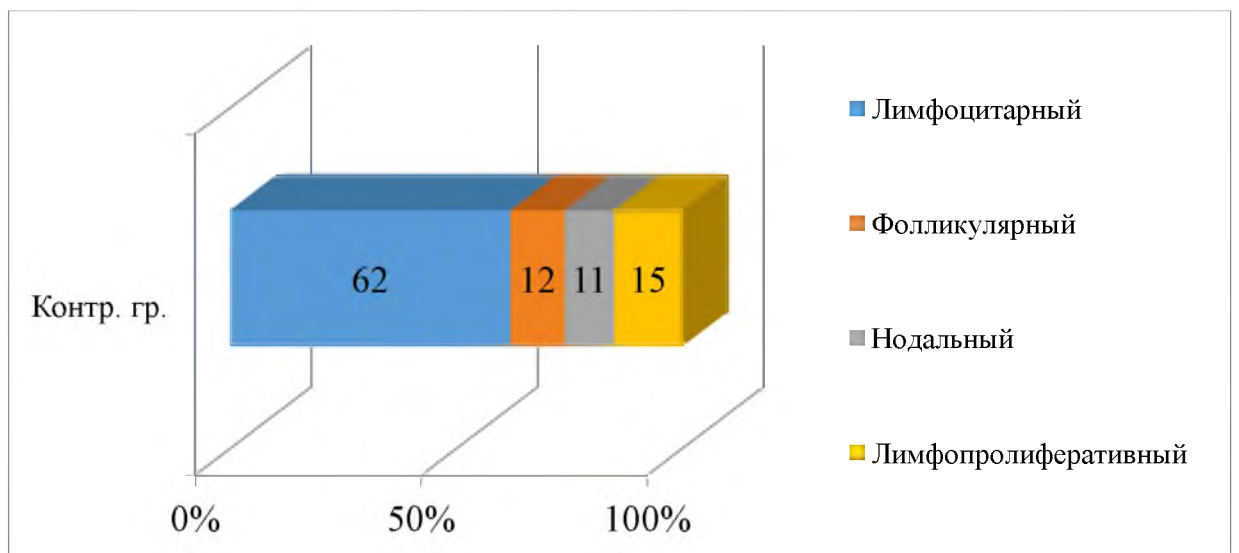


Рисунок 11. – Распределение морфотипов Неходжкинских лимфом в контрольной группе (n=81), %

Лимфопролиферативный вариант - наиболее благоприятный морфотип в плане прогноза заболевания, встречался в 15% случаев, по 11 и 12% приходилось на нодулярный и фолликулярный (неблагоприятные) типы НХЛ, соответственно. И в 2/3 случаев имел место лимфоцитарный тип (62%), имеющий промежуточное прогностическое значение.

Большинство пациентов контрольной группы получили специальное лечение по протоколу АСОР - 43 (53,0%), в остальных случаях были применены схемы СНОР - 17 (20,9%), АСОЕР - 12 (14,8%), АСОЕРР - 9 (11,3%). Большинство пациентов получили от 8 до 12 курсов ПХТ (70,3%), и треть (29,7%) получила от 4 до 6 курсов.

Анализ непосредственных результатов лечения в контрольной группе показал, что ремиссия имела место в 24 (29,7%) случаях, прогрессирование заболевания – в 36 (44,4%) случаях, продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 45 (55,5%) случаях, а нарушения ритма лечения, связанные с развитием осложнений основной терапии, были отмечены в 65 (80,2%) случаях. В итоге, на момент завершения исследования живы лишь 29,7% детей, и 70,3% - погибли, как в результате прогресса заболевания, так и от тяжелых осложнений ХТ.

Известно, что основными причинами неудовлетворительных результатов терапии злокачественного заболевания являются запущенность процесса, резистентность опухоли к проводимой специальной терапии в результате нарушения ритма лечения, которое обусловлено осложнениями данного лечения. Мы рассмотрели основные виды осложнений, которые развились в результате проведенной лекарственной терапии НХЛ в контрольной группе. Так, основным осложнением терапии НХЛ были различные виды энтеральной недостаточности (ЭН), и наиболее частым проявлением ее была диарея, индуцированная химиотерапией, которая встречалась в 66 (81,5%) случаях, а также агранулоцитоз – 57 (70,4%), лейкемизация головного мозга – 45 (55,6%), панцитопения – 39 (48,2%) случаев. Данные осложнения в ряде случаев носили сочетанный характер. (рисунок 12.).

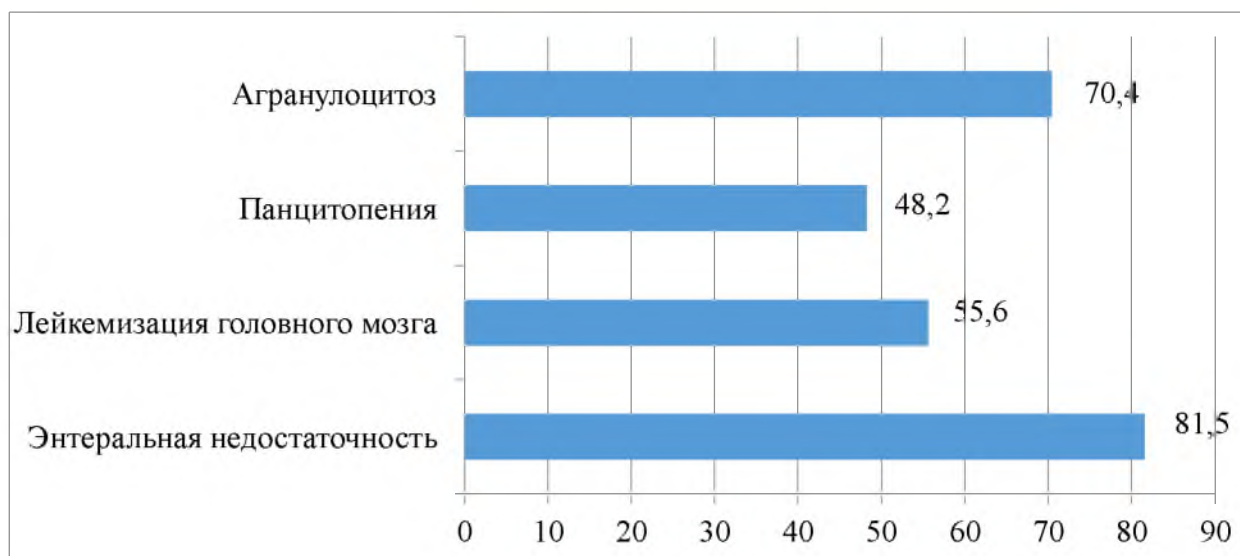


Рисунок 12. - Структура осложнений химиотерапии Неходжкинских лимфом у детей в контрольной группе, % (n=81)

Как видно из представленных на рисунке 12 данных, ЭН занимала ведущее место среди всех осложнений – 66 (81,5%).

При более детальном анализе проявлений ЭН недостаточности было обнаружено, что диарея встречалась у 58 (87,6%) из 66 больных по сравнению с другими симптомами (метеоризм, чувство тяжести, боль в эпигастрии и запор) (рисунок 13.)

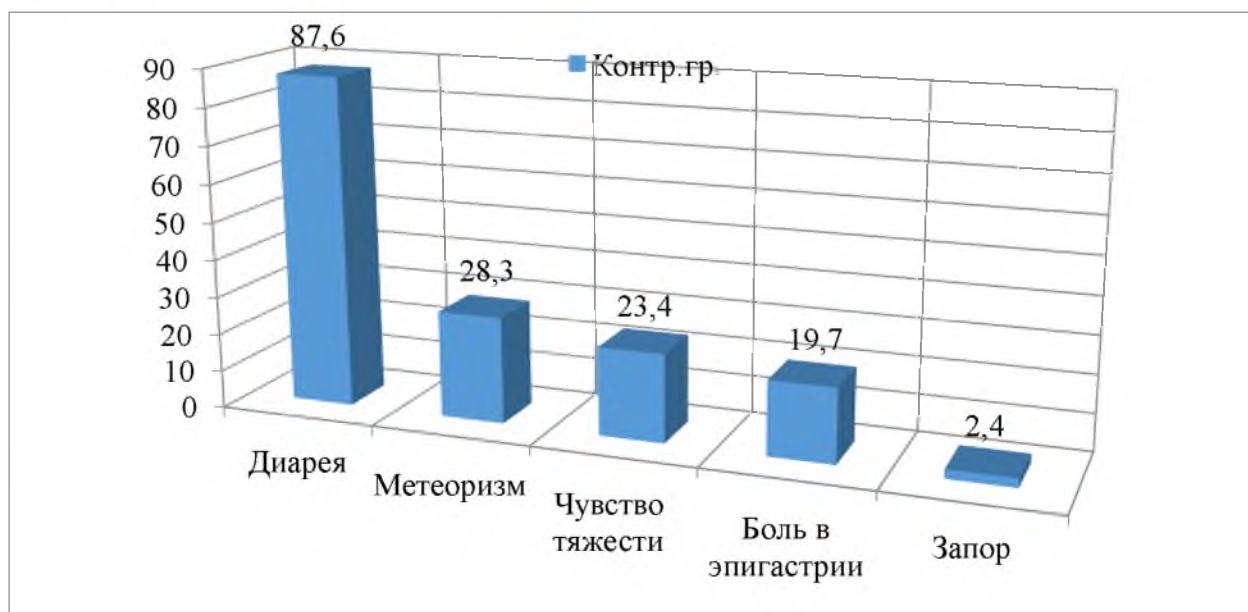


Рисунок 13. – Структура симптомов Энтеральной недостаточности в контрольной группе (n=66), %

При распределении больных по степени ЭН в виде диареи было выявлено, что каждый третий пациент имел IV степень тяжести осложнения, которая подразумевала количество дефекаций без счета в течение суток, под себя, более 20 эпизодов. II и III степени диареи встречались в 51,8% случаев и характеризовались частотой дефекации 10-20 эпизодов в сутки (рисунок 14.).

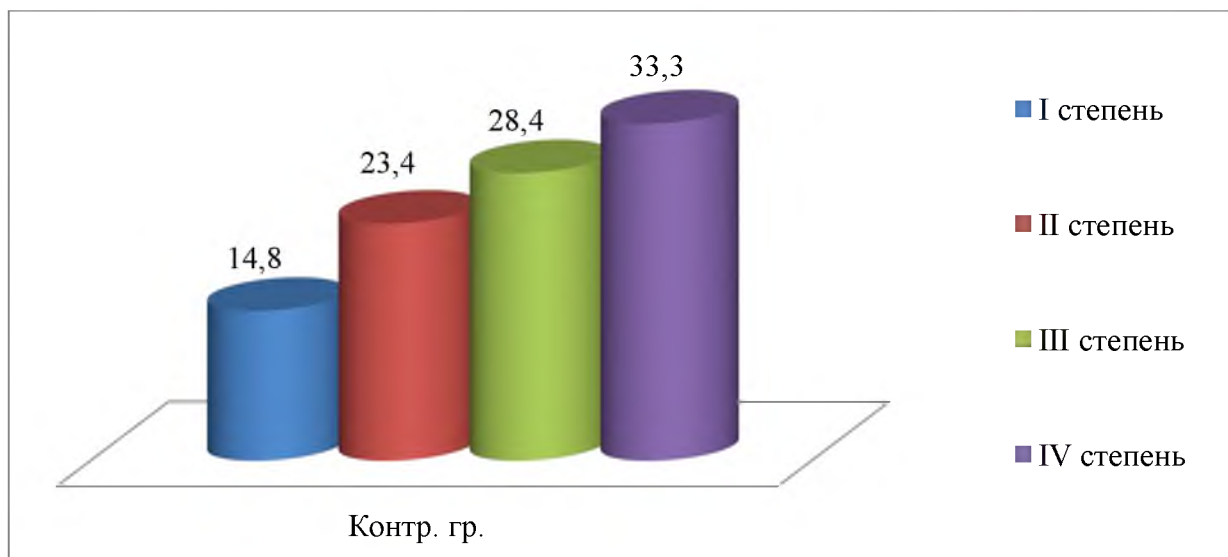


Рисунок 14. – Степень выраженности Энтеральной недостаточности, в виде диареи у пациентов в контрольной группе, на фоне химиотерапии у детей с Неходжкинскими лимфомами (n=58), %

Так, из 81 пациента на момент окончания исследования погибли 57 (70,4%) детей, лишь 24 (29,6%) ребенка были живы на момент завершения исследования. Структура причин гибели представлена в таблице 11. и на рисунке 15.:

Таблица 11. – Структура осложнений и степени их тяжести среди погибших пациентов контрольной группы (n=57), абс (%)

Виды осложнений	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Кол-во умерших
Диарея	2(3,5%)	24(42,1%)	31(54,4%)	57(100%)
Анемия	16(28,1%)	18(31,6%)	23(40,4%)	57(100%)
Лейкопения	15(26,3%)	17(29,8%)	25(43,9%)	57(100%)
Стоматит	1(1,8%)	3(5,3%)	8(14,0%)	12(21,1%)
Токсический гепатит	11(19,3%)	15(26,3%)	31(54,4%)	57(100%)

Продолжение таблицы 11

Динамический парез кишечника		9(15,8%)	11(19,3%)	14(24,6%)	34(59,6%)
Лейкемизация мозга	головного	-	-	-	23(40,4%)
Всего летальных исходов					57

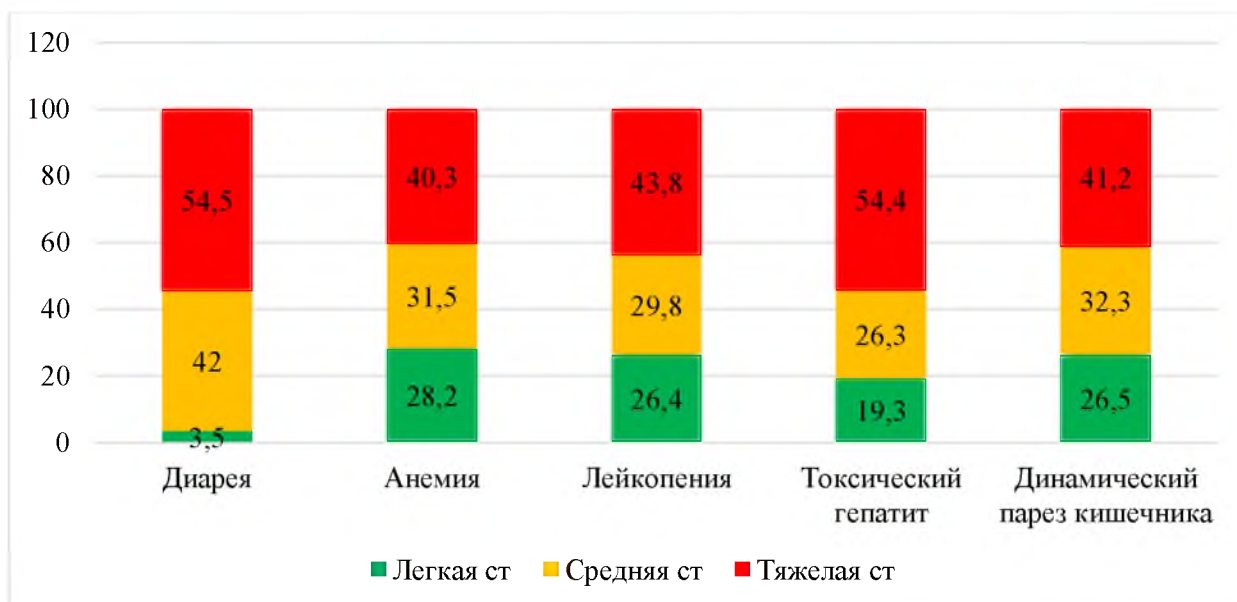


Рисунок 15. – Структура осложнений и степень их тяжести среди умерших пациентов (n=57) контрольной группы, %

Ведущими осложнениями тяжелой степени были диарея и токсический гепатит – по 31 случаю, анемия и лейкопения – 23 и 25 случаев, в 34 случаях встречалась динамическая кишечная непроходимость различной степени тяжести. Лейкемизация головного мозга встречалась в 23 случаях.

Таким образом, исходя из представленных выше данных результаты терапии НХЛ в контрольной группе ранее применявшимися схемами АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР у 81 ребенка за 2012-2014гг., к сожалению, являются плачевными. Высокая частота нарушений ритма лечения, связанная с развитием грозных осложнений терапии НХЛ (80,2%), привела к резистентности опухоли к ХТ и продолженному росту, что в конечном итоге отразилось на доле выживших –

лишь 24 (29,7%) пациента в контрольной группе, а динамический показатель 1-годовой выживаемости составил 77%, 2-летней – 28%, рубеж в 3 года преодолели лишь 13% пациентов. Зарубежные коллеги заявляют об общей 5-летней выживаемости в 90% и более.

Приведенные данные обосновали острую необходимость поиска новых подходов в терапии НХЛ у детей с разработкой алгоритма по профилактике и коррекции осложнений лекарственного лечения с учетом возможностей практического здравоохранения и экономических возможностей родственников онкопедиатрических пациентов.

3.3. Разработка алгоритма оптимизации терапии Неходжкинских лимфом у детей, профилактики и коррекции энтеральных осложнений химиотерапии

Исходя из ранее представленных данных, наиболее часто встречающимся осложнением терапии НХЛ у детей являлась ЭН в виде диареи, которая встречалась у 57 пациентов из 81 в контрольной группе. В связи с этим нами были разработаны подходы по профилактике и коррекции осложнений ХТ НХЛ, особое внимание в которых уделено энтеральным нарушениям в виду их высокой частоты в общей структуре.

Нами разработан и внедрен метод профилактики осложнений в виде ЭН при химиотерапии НХЛ у детей. Суть метода заключается в выполнении нескольких этапов: забор кишечного содержимого до ХТ и после для качественного и количественного бактериологического исследования с определением чувствительности к антибактериальным средствам; при обнаружении дисбиотических изменений производился подбор индивидуальной антибактериальной терапии в сочетании с про- и пребиотиками и антимикотическими средствами.

В случае выявления патологических штаммов и нормальных показателей лактобактерий назначались антибактериальные средства на фоне противогрибкового лечения до начала ХТ НХЛ. В случае выявления патогенной

флоры с низким уровнем лактобацил или их отсутствием – назначались антибиотики в сочетании с противогрибковыми средствами на фоне про- и пребиотиков.

В плане коррекции диареи, которая развилась в процессе ХТ, при 1 степени диареи назначались пробиотики, при 2 степени – антибиотики с пре- и пробиотиками, и при 3-4 степени – антибактериальная терапия сочеталась с пре- и пробиотиками, антимикотической, инфузионной терапией (Ксилат) с колониестимулирующими препаратами (Нейпомакс, Филгрестим).

Перед началом полихимиотерапии больным основной группы назначался препарат (пре- пробиотик) "Силак" по 1 капсуле 3 раза в день в зависимости от возраста больных. Детям старше 12 лет препарат назначался по 2 капсуле 3 раза в день, Линекс форте и Ротобиотик от фирмы Ротофарм.

Лекарственный препарат «Энжамин» (*Bacillus clausii* штамм UBBC-07 2 млрд спор, полирезистентные к антибиотикам) назначался в виде суспензии для приема внутрь в мини-флаконах по 5 мл 3 раза в день в течении 10 дней (препарат имеет способность не разрушаться в жидкостях, и ребенок может принимать препарат с водой или соком).

Флюканазол 3-13мг/кг на 3-й и 6-й дни, в/в капельно, на фоне ХТ.

Во время и после химиотерапии для профилактики энтеральной недостаточности были введены следующие препараты: Торизонт 10 мл/кг в/в капельно с 1 по 5 день. Ксилат 10 мл/кг в/в с 5-го по 10-й дни. Благодаря своему составу Ксилат относится к группе многокомпонентных полифункциональных гиперосмолярной и, таким образом, оказывает гемодинамическое, энергетическое, ощелачивающее и осмодиуретическое действие. Натрия ацетат на протяжении 1.5-2 часа полностью метаболизируется эквивалентно в натрии гидрокарбонат, не вызывает явлений внутриклеточного интерстициального отека головного мозга и повышения агрегации тромбоцитов и эритроцитов.

В связи с вышеуказанными неудовлетворительными результатами в контрольной группе основным компонентом в оптимизации лечения НХЛ у детей, наряду с разработанным алгоритмом профилактики и коррекции энтеральных

осложнений ХТ, с учетом современных тенденций в данной области, являлся протокол BFMNHL90, который был впервые внедрен в республике в лечении НХЛ с интратекальным путем введения, без включения метотрексата в связи с отсутствием возможности определения уровня последнего в плазме крови, с целью контроля токсичности (рисунок 16):

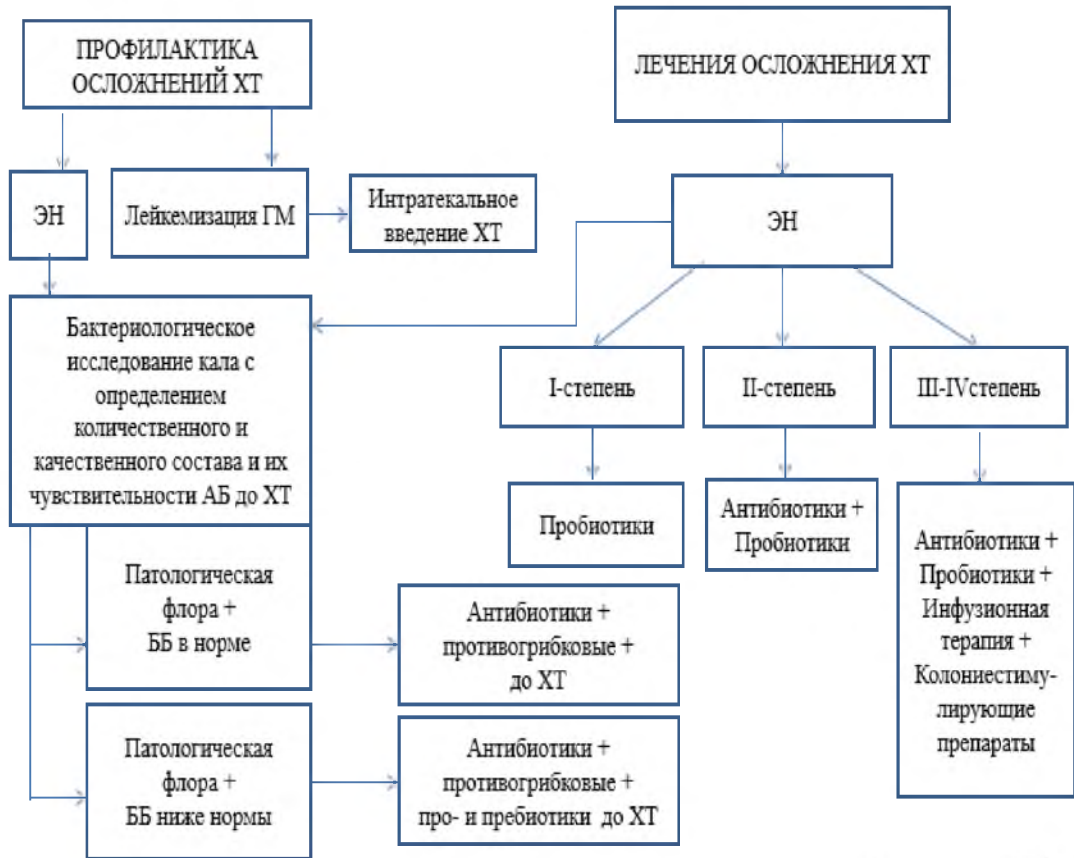


Рисунок 16. – Алгоритм профилактики и коррекции осложнений химиотерапии у детей с Неходжкинскими лимфомами

Таким образом, основная (проспективная) группа пациентов, состоящая из 85 детей разделена на две подгруппы: подгруппа А – 42 пациента, которым проведено ХТ НХЛ по ранее утвержденным протоколам АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР с профилактикой и коррекцией энтеральных нарушений согласно указанным выше данным; подгруппа Б – 43 пациента, которым применен протокол BFMNHL90 в сочетании с разработанными выше профилактическими мерами и коррекцией энтеральных нарушений.

3.4. Результаты лечения Неходжкинских лимфом у детей в подгруппе А на фоне профилактики и коррекции осложнений химиотерапии

В основную подгруппу А включены 42 пациента, которым проведены ранее принятые протоколы ХТ НХЛ, на фоне профилактики и коррекции осложнений терапии.

Распределение пациентов основной подгруппы А по степени распространенности онкопроцесса было практически равномерным, но стадии IIВ и IVВ встречались в более половине случаев – 40,4% (рисунок 17.).

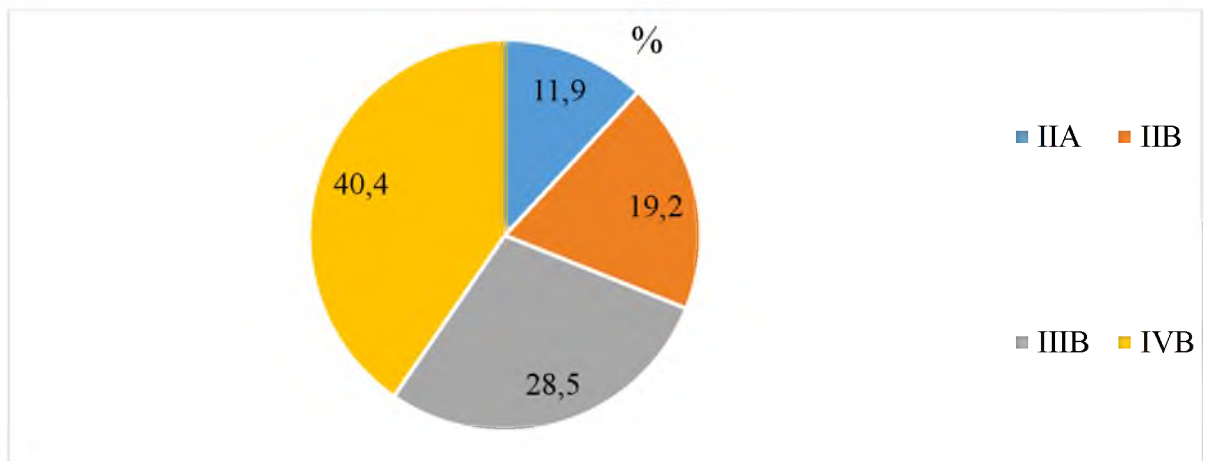


Рисунок 17. – Распределение больных в основной подгруппе А с учетом стадии заболевания (n=42), %

Также была дана оценка распределению пациентов в основной подгруппе А в зависимости от морфотипа опухоли (рисунок 18.):

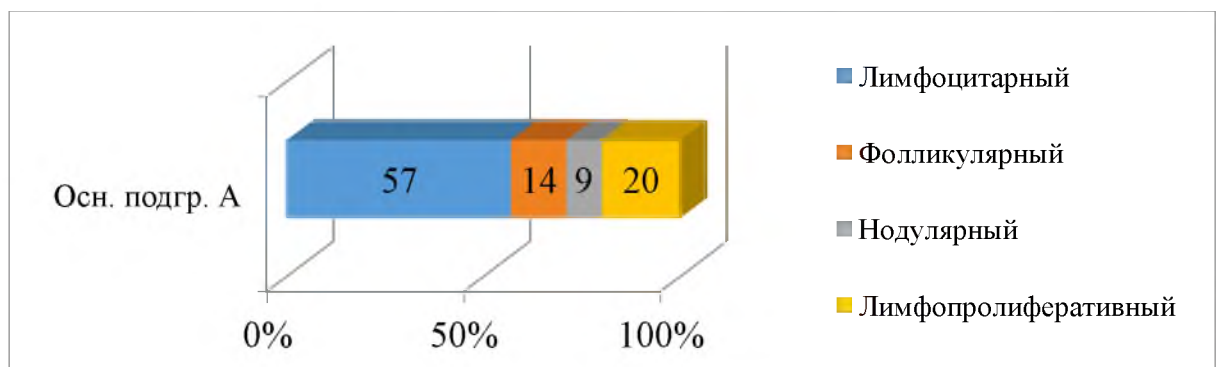


Рисунок 18. – Распределение морфотипов Неходжкинских лимфом в подгруппе А (n=42), %

Лимфопролиферативный вариант - наиболее благоприятный морфотип в плане прогноза заболевания, встречался в 20% случаев, по 9 и 14% приходилось на нодулярный и фолликулярный (неблагоприятные) типы НХЛ, соответственно. И в 57% случаев имел место лимфоцитарный тип с промежуточным прогностическим значением.

Согласно разработанным ранее мероприятиям по профилактике и коррекции энтеральных осложнений ХТ НХЛ у детей, до начала цитостатического лечения всем пациентам подгруппы А произведен забор кишечного содержимого для бактериологического исследования. Ниже представлена количественная и качественная характеристика микробиоты кишечного содержимого до начала специального лечения (рисунок 19.).

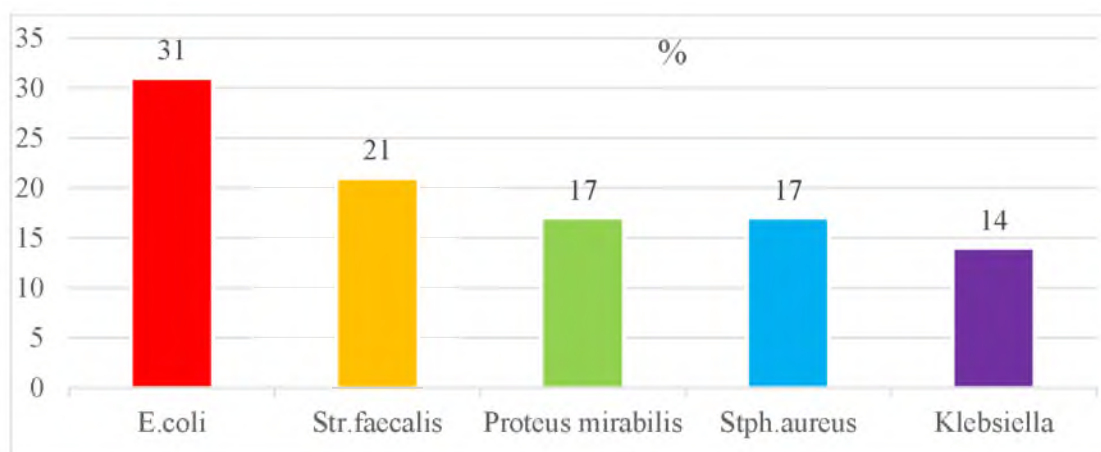


Рисунок 19. - Характеристика микробиоты кишечного содержимого до начала химиотерапии в подгруппе А (n=42), %

Так, количественное значение E.coli составило 10^{6-11} , Str.faecalis 10^{4-12} , Proteus mirabilis 10^{5-11} , Stp.h.aureus 10^{7-12} , Klebsiella 10^{6-11} КОЕ/1 г фекалий. В 8 (19%) случаях микробиотические нарушения также характеризовались сочетанием с микроорганизмами Candida со средним значением количественного показателя 10^5 . Bifidobacterium и Lactobacillus обнаруживались в сочетании с вышеуказанными микроорганизмами в 28 (67%) случаях со средним количественным значением 10^{6-7} КОЕ/1 г фекалий.

Чувствительность выявленной патогенной флоры в подгруппе Б к антибактериальным препаратам была следующей: по 16 (38%) случаев

чувствительность к гентамицину и цефтриаксону, в 5 (12%) – к амикацину, в 3 (7%) – к цефотаксиму и в 2 (5%) – к азитромицину.

Согласно классификации степени дисбиотических нарушений у пациентов подгруппы А определены степени дисбиоза флоры кишечника до лечения (рисунок 20.):

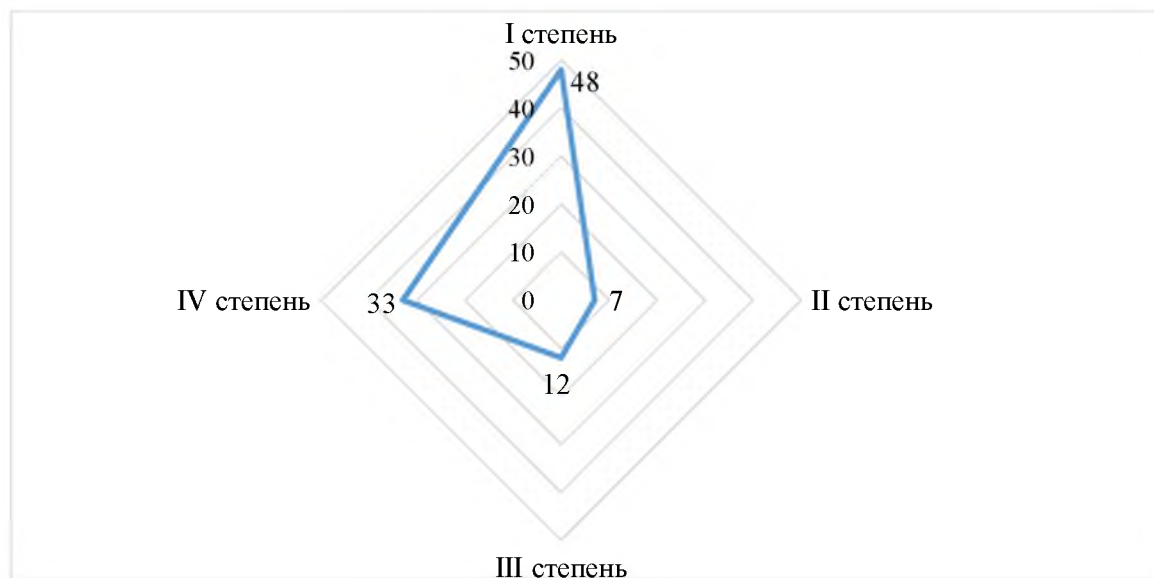


Рисунок 20. – Степень выраженности микробиологических нарушений в подгруппе А до лечения (n=42), %

,

Так, I степень дисбактериоза встречалась у 20 (48%) пациентов, II – у 3 (7%), III – у 5 (12%), и IV степень – у 14 (33%) детей. В результате полученных данных бактериологического исследования пациентам с I-II степенью дисбиотических нарушений с профилактической целью назначена патогенетическая антибактериальная терапия в сочетании с антимикотическим компонентом (флюканазол). При III-IV степени дисбактериоза антибиотикотерапию и антимикотической терапии дополняли пре- и пробиотиками (Силак форте), содержащий в составе пре- и пробиотики.

Большинство пациентов подгруппы А получили специальное лечение по протоколу АСОР - 20 (46,5%), в остальных случаях были применены схемы СНОР - 12 (27,9%), АСОЕР - 6 (13,9%), АСОЕРР - 5 (11,6%). 72,1% пациентов получили от 8 до 12 курсов ПХТ и 27,9% получила от 4 до 6 курсов полихимиотерапии.

Анализ непосредственных результатов лечения в подгруппе А показал, что ремиссия имела место в 12 (29,6%) случаях, прогрессирование заболевания – в 30 (70,4%) случаях, рецидив был зарегистрирован в 8 (19%) случаях, а нарушения ритма лечения, связанные с развитием осложнений основной терапии, были отмечены в 8 (18,6%) случаях. В итоге, на момент завершения исследования живы лишь 20 (48,8%) детей, и 22 (51,2%) ребенка погибли, как в результате прогресса заболевания, так и тяжелых осложнений ХТ НХЛ ранее применявшимися протоколами. Анализированы основные виды осложнений, которые развились в результате проведенной лекарственной терапии НХЛ в подгруппе А. Так, основным осложнением терапии НХЛ были различные виды энтеральной недостаточности ЭН, и наиболее частым проявлением ее была диарея, которая встречалась в 18 (42,8%) случаях, а также агранулоцитоз – 17 (40,5%), лейкокемия головного мозга – 8 (19%), панцитопения – 5 (12%) случаев. Данные осложнения в ряде случаев носили сочетанный характер. (рисунок 21.).

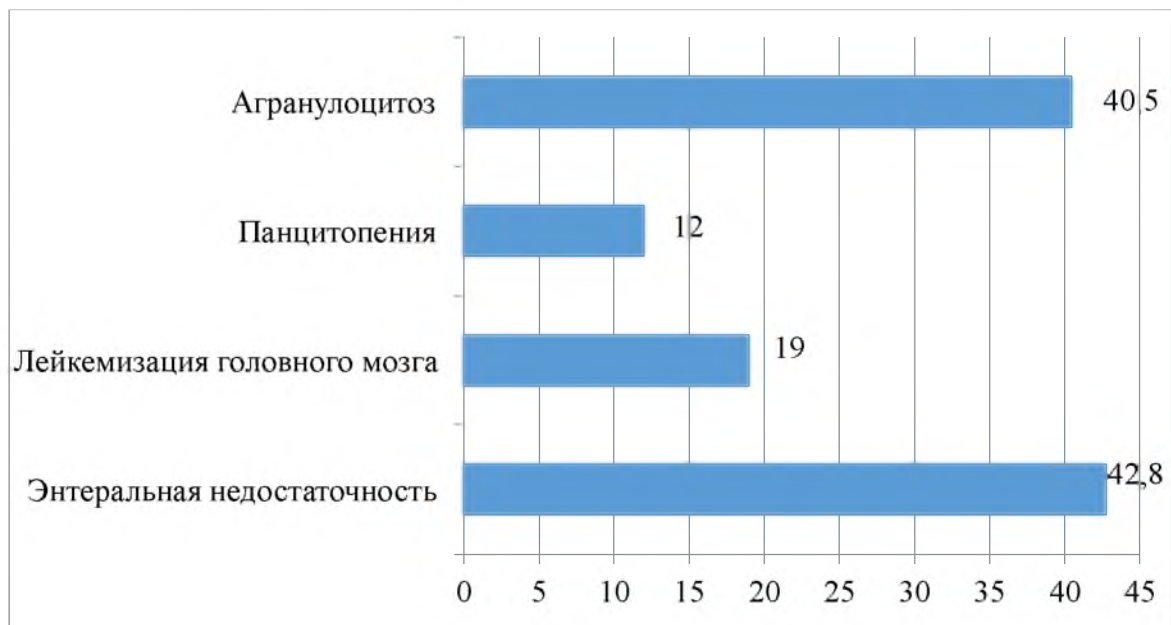


Рисунок 21. - Структура осложнений химиотерапии у детей с Неходжкинскими лимфомами в подгруппе А, % (n=42)

Как видно из представленных на рисунке 21 данных, ЭН в виде диареи и агранулоцитоз занимали ведущее место среди всех осложнений – 42,8 и 40,5%, соответственно.

При более детальном анализе проявлений ЭН было обнаружено, что диарея встречалась у 17 (95,3%) из 18 больных по сравнению с другими симптомами (метеоризм, чувство тяжести, боль в эпигастрии и запор) (рисунок 22.)

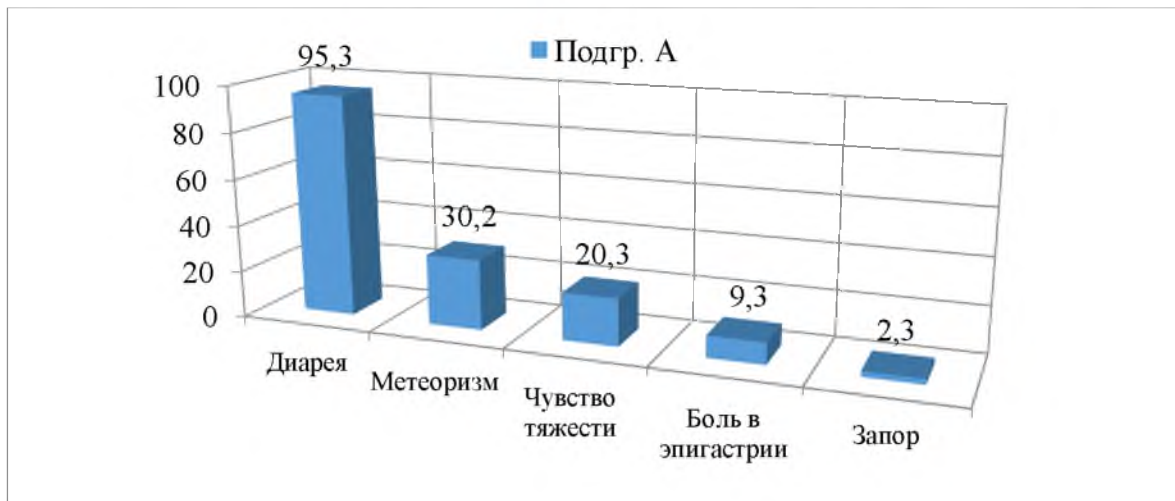


Рисунок 22. – Структура симптомов энтеральной недостаточности в подгруппе А (n=18), %

При распределении больных по степени ЭН в виде диареи было выявлено, что всего 18,6% пациентов имели IV степень тяжести осложнения, которая подразумевала количество дефекаций без счета в течение суток под себя/более 20 эпизодов. II и III степени диареи встречались в 39,5% случаев и характеризовались частотой дефекации 10-20 эпизодов в сутки (рисунок 23.).

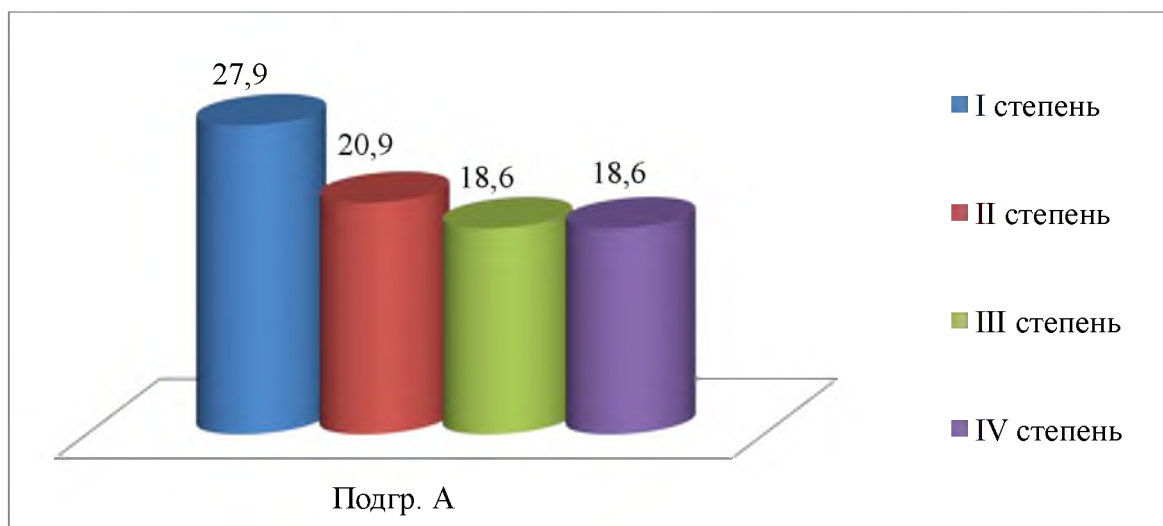


Рисунок 23. – Степень выраженности осложнений химиотерапии при Неходжкинских лимфом в виде диареи у пациентов подгруппы А (n=18), %

Нами также анализированы динамические изменения в выраженности микробиотических нарушений на фоне профилактики и коррекции ЭН, так как забор кишечного содержимого также производился как в процессе ХТ так и по окончании полного курса лечения (рисунок 24.).

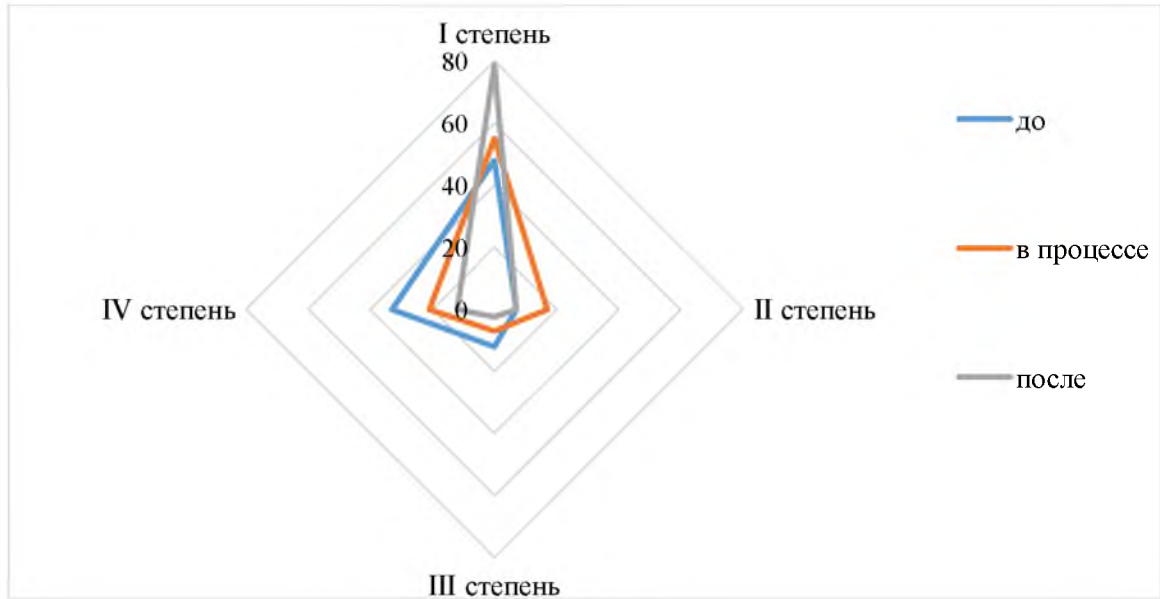


Рисунок 24. – Динамика выраженности микробиотических нарушений в подгруппе А до, в процессе и после лечения (n=42), %

До начала использования профилактических мер при полихимиотерапии у детей с НХЛ чаще наблюдались грозные осложнения в виде диареи, что приводило к нарушению ритма лечения. После внедрения профилактических мероприятий частота осложнения после проведения ПХТ снизилась, как показано на рисунке 24.

Таблица 12. – Характеристика выраженности микробиотических нарушений в подгруппе А до, в процессе и после лечения (n=42)

Степень дисбактериоза	До лечения		В процессе лечения		После лечения		p
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
I степень	20	47,6	23	54,8	33	78,6	<0,05
II степень	3	7,1	7	16,7	3	7,1	>0,05
III степень	5	11,9	3	7,1	1	2,4	>0,05

Продолжение таблицы 12

IV степень	14	33,3	9	21,4	5	11,9	=0,06
Всего	42	100,0	42	100,0	42	100,0	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике (по Q-критерию Кохрена)

Исходя из приведенных выше данных явно прослеживается тенденция увеличения доли I степени дисбиоза с 20 (48%) до лечения до 33 (78,6%) после лечения, и как следствие – уменьшение доли тяжелых дисбиотических нарушений толстого кишечника (IV степень): с 14 (33%) случаев до лечения и до 5 (12%) после.

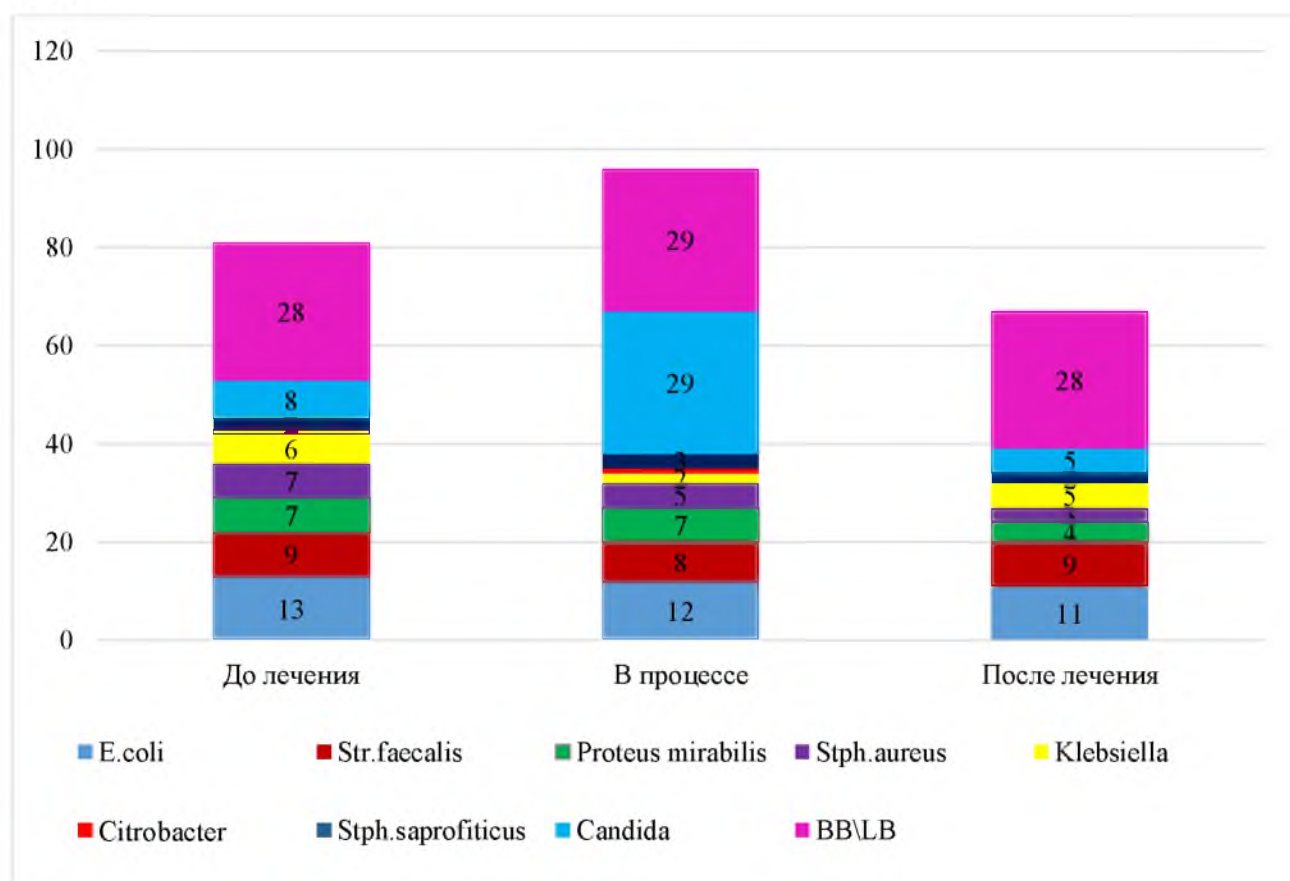


Рисунок 25 – Качественная и количественная характеристика микробиоты кишечного содержимого в подгруппе А до, в процессе и после лечения, абс.ч. (n=43)

При проведенном качественно количественного анализа кала выявлено, что количество фекального стрептокока во всех этапах лечения особенно не

изменилось по сравнению с Кандидами, которые значительно уменьшились после лечения - с 29 в процессе лечения до 5 после завершения лечения ребенка.

Таблица 13. – Характеристика микробиотического состава кишечного содержимого пациентов подгруппы А до, в процессе, после химиотерапии (n=42)

Вид микроорганизма Подгруппа А	До лечения		В процессе лечения		После лечения		р
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
E.coli	13	31,0	12	28,6	11	26,2	>0,05
Str.faecalis	9	21,4	8	19,0	9	21,4	>0,05
Candida	8	19,0	29	69,0	5	11,9	<0,001
Proteus mirabilis	7	16,7	7	16,7	4	9,5	>0,05
Stph.aureus	7	16,7	5	11,9	3	7,1	>0,05
Klebsiella	6	14,3	2	4,8	5	11,9	>0,05
Citrobacter	1	2,4	1	2,4	0	0,0	>0,05
Stph.saprofiticus	2	4,8	3	7,1	2	4,8	>0,05
BB	28	66,7	29	69,0	28	66,7	>0,05
LB	28	66,7	29	69,0	28	66,7	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей в динамике (по Q-критерию Кохрена)

Анализ результатов лечения в данной подгруппе выявил, что из 42 пациентов на момент окончания исследования погибли 22 (51,2%) ребенка, и 20 (48,8%) детей остались живы. Структура причин гибели 20 пациентов представлена в таблице 14.

Таблица 14. – Структура осложнений и степень их тяжести среди погибших пациентов подгруппы А (n=22), абс (%)

Виды осложнений/степени	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Кол-во умерших

Продолжение таблицы 14

Диарея	-	2 (9,1%)	7 (31,8%)	9 (40,9%)
Лейкопения	-	1 (4,5%)	3 (13,6%)	4 (18,2%)
Динамический парез кишечника	-	-	4 (18,2%)	4 (18,2%)
Лейкимизация головного мозга	-	-	-	5 (22,7%)
Всего летальных исходов:				22

Среди осложнений в подгруппе А у погибших пациентов основными были диарея - 9/22 случаев, лейкоемизация головного мозга – 5/22, и по 4 случая пришлось на лейкопению и динамическую кишечную непроходимость.

Таким образом, исходя из представленных результатов по лечению в подгруппе А можно заключить, что применение мероприятий по профилактике и коррекции энтеральных осложнений позволили улучшить результаты лечения НХЛ ранее применявшимися протоколами (АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР) и снизить число умерших пациентов с 70,3% в контрольной группе до 51,2% в подгруппе А, т.е. на 19,1%.

Также среди осложнений терапии НХЛ частота диареи в контрольной группе составляла 57/81 (70,3%), в то время как в подгруппе А - 17/42 (40,5%). Аналогичная тенденция по снижению показателей отмечается при анализе частоты случаев лейкоемизации головного мозга: 23/81 (28,4%) в контрольной и 5/42 (12%) в подгруппе А (меньше на 16,4%).

Снижение частоты осложнений позволили вдвое снизить частоту нарушений ритма лечения – с 80,2% в контрольной группе до 40,4% в подгруппе А.

В результате применения профилактических и коррекционных мер энтеральных осложнений в подгруппе А динамический показатель 1-годовой выживаемости составил 97%, 3-летней – 61%, рубеж в 5 лет преодолели 53% пациентов. При сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе пациентов отмечены увеличение последних на 20, 24 и 40%, соответственно.

Приведенные данные являются обнадеживающими, однако требуют поиска более эффективных подходов в терапии НХЛ у детей для увеличения показателей выживаемости и доли излечившихся.

В связи с этим, в следующей подглаве нами также будут рассмотрены результаты лечения детей основной подгруппы Б, которым применен современный протокол BFMNHL90 в сочетании с разработанными нами мероприятиями по профилактике и коррекции энтеральных осложнений в виде диареи.

3.5. Результаты лечения Неходжкинских лимфом у детей по протоколу BFM NHL-90 в подгруппе Б на фоне профилактики и коррекции осложнений химиотерапии

Основную подгруппу Б составили 43 ребенка, которым проведено лечение НХЛ согласно современному протоколу BFMNHL90 в сочетании с профилактикой и коррекцией энтеральных осложнений цитостатической терапии.

Распределение пациентов основной подгруппы Б по степени распространенности основного заболевания было равномерным, но стадии IIВ и IVВ встречались в более половине случаев – 56,8% (рисунок 26.).

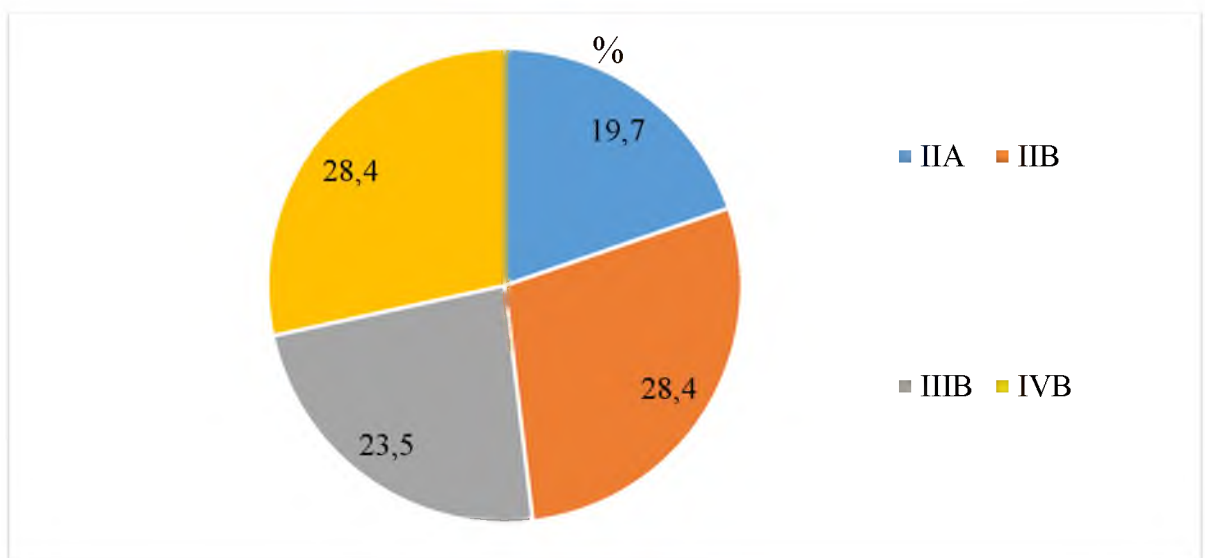


Рисунок 26. – Распределение больных в основной подгруппе Б с учетом стадии заболевания (n=43), %

Анализировано распределение больных в основной подгруппе Б в соответствии с морфотипом опухоли (рисунок 27.):

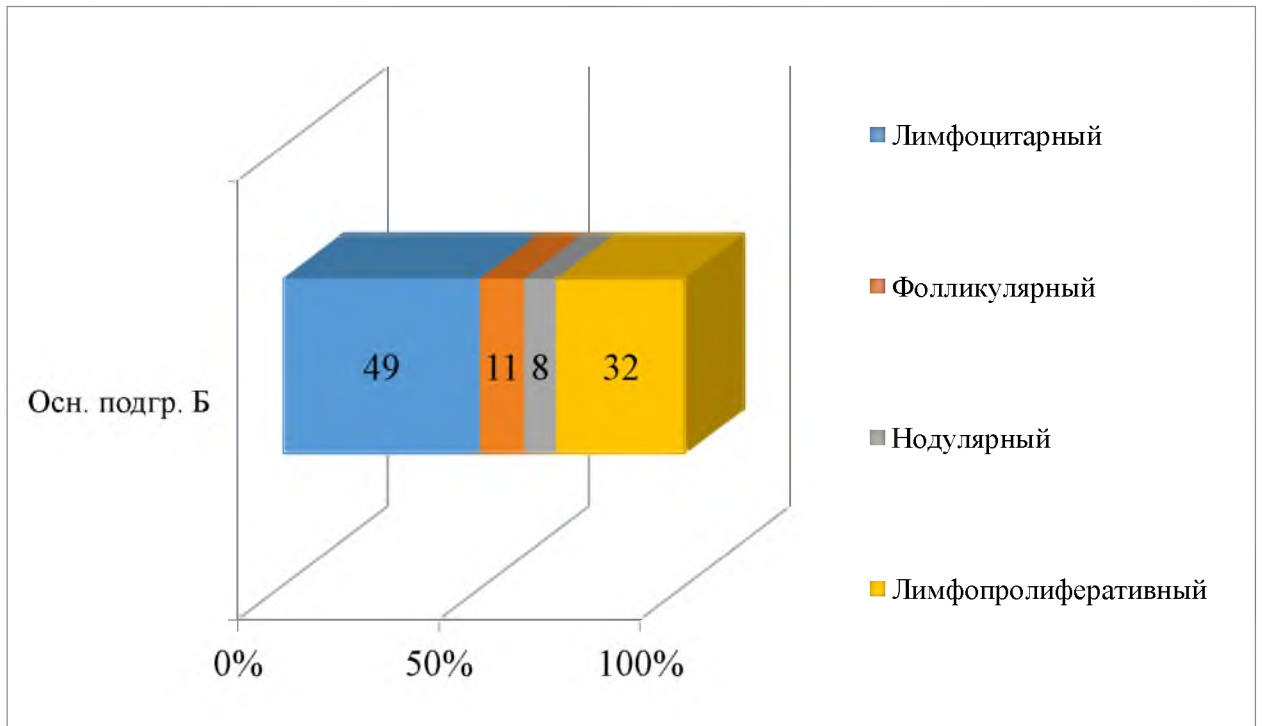


Рисунок 27. – Распределение морфотипов Неходжкинских лимфом в подгруппе Б (n=43), %

В 49% случаев имел место лимфоцитарный тип с промежуточным прогностическим значением. Лимфопролиферативный вариант встречался в каждом третьем случае (32%), 8 и 11% приходилось на нодулярный и фолликулярный (неблагоприятные) типы НХЛ, соответственно.

Согласно разработанным ранее мероприятиям по профилактике и коррекции энтеральных осложнений ХТ НХЛ у детей, до начала цитостатического лечения всем пациентам подгруппы Б произведен забор кишечного содержимого для бактериологического исследования для количественной и качественной характеристики микробиоты кишечного содержимого до начала специального лечения (рисунок 28.).

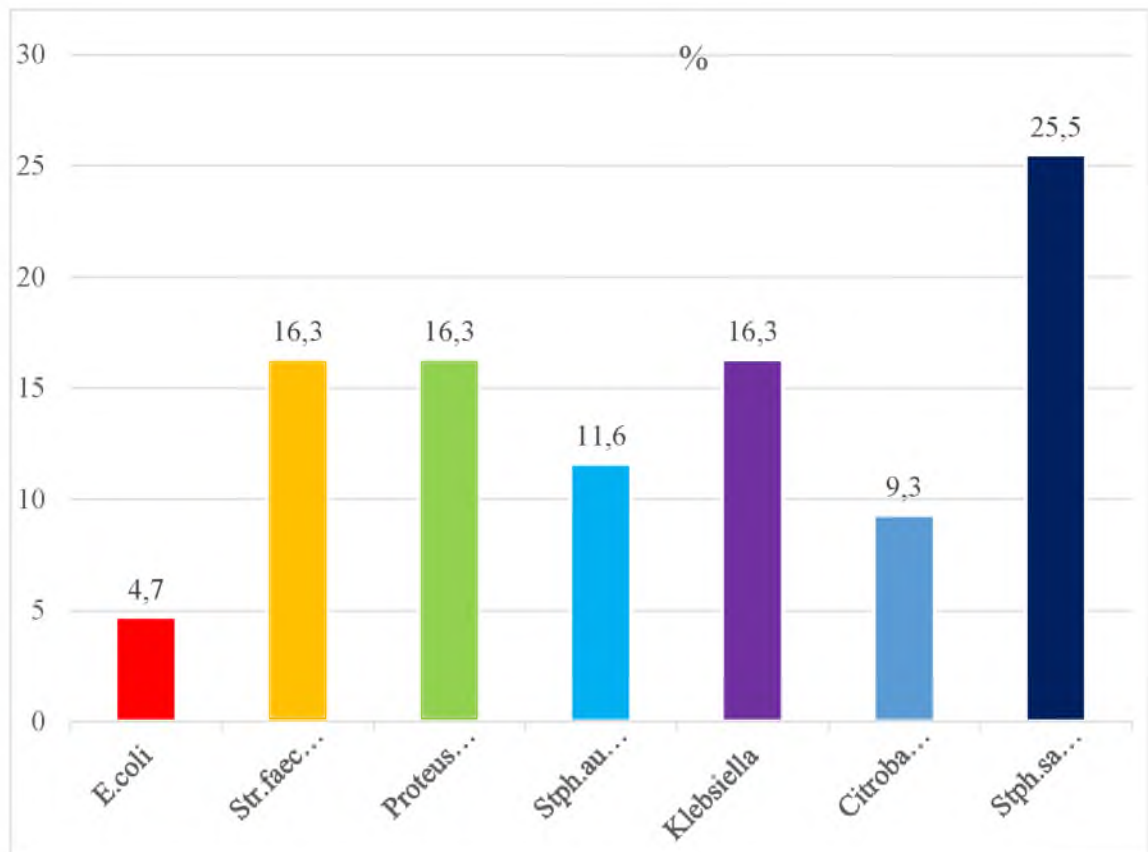


Рисунок 28. - Характеристика микробиоты кишечного содержимого до начала химиотерапии в подгруппе Б (n=43), %

В подгруппе Б количественное значение *E.coli* варьировало в пределах 10^{8-11} , *Str.faecalis* 10^{7-11} , *Proteus mirabilis* 10^{7-11} , *Sph.aureus* 10^{7-12} , *Klebsiella* 10^{7-11} , *Citrobacter* 10^{8-11} , *Sph.saprofit.* 10^{6-12} КОЕ/1 г фекалий. В 19 (44,2%) случаях микробиотические нарушения также характеризовались сочетанием с *Candida* со средним значением количественного показателя 10^{4-8} . *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* обнаруживались в сочетании с вышеуказанными микроорганизмами в 43 (100%) случаях со средним количественным значением 10^{5-11} КОЕ/1 г фекалий.

Чувствительность УПФ в подгруппе Б к антибактериальным средствам была следующей: в 29 (67,4%) случаев чувствительность была к гентамицину, в 9 (20,9%) – к цефтриаксону, и в 5 (11,6%) – к амикацину.

Степень выраженности микробиологических нарушений кишечного содержимого у пациентов подгруппы Б до лечения представлена на рисунке 29.:

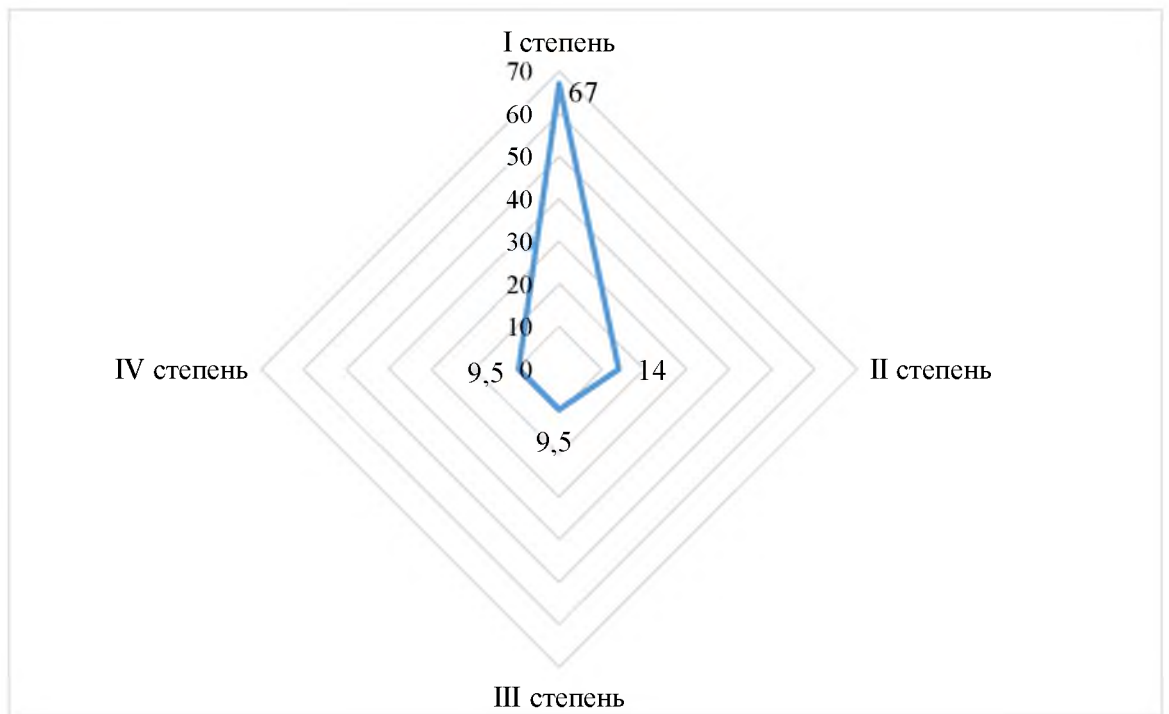


Рисунок 29. – Степень выраженности микробиологических нарушений в подгруппе Б до лечения (n=43), %

Так, I степень дисбактериоза встречалась у 29 (67%) пациентов, II – у 6 (14%), III и IV степени – по 4 (9,5%) случая. В результате полученных данных бактериологического исследования пациентам с I-II степенью дисбиотических нарушений с профилактической целью назначена патогенетическая антибактериальная терапия в сочетании с антимикотическим компонентом. При III-IV степени дисбактериоза антибиотикотерапию и антимикотической терапии дополняли пре- и пробиотиками.

Всем пациентам в данной подгруппе проведен протокол BFMNHL90. Большинство пациентов получили по 4 курса специального лечения (64,3%), и 35,7% получили по 6 курсов.

Анализ непосредственных результатов лечения в подгруппе Б показал, что ремиссия имела место в 37 (86%) случаях, прогрессирование заболевания – в 8 (18,6%) случае, рецидив был зарегистрирован в 4 (9,3%) случаях, а нарушения ритма лечения, связанные с развитием осложнений основной терапии, были отмечены лишь в 8 (18,6%) случаях. В итоге, на момент завершения исследования живы 39 (90,4%) детей, и 4 (11,6%) - погибли, как в результате прогресса

заболевания, так и осложнений лекарственной терапии НХЛ по протоколу ВФМННЛ90.

Анализируются основные виды осложнений, которые развились в результате проведенной лекарственной терапии НХЛ в подгруппе Б. Так, основным осложнением терапии НХЛ были различные виды энтеральной недостаточности - 12 (28%) случаев, лейкемизация головного мозга отмечалась в 8 (5%) случаях, а также агранулоцитоз – 5 (12%), панцитопения – 3 (7%) случаев. Данные осложнения в ряде случаев носили сочетанный характер (рисунок 30.).

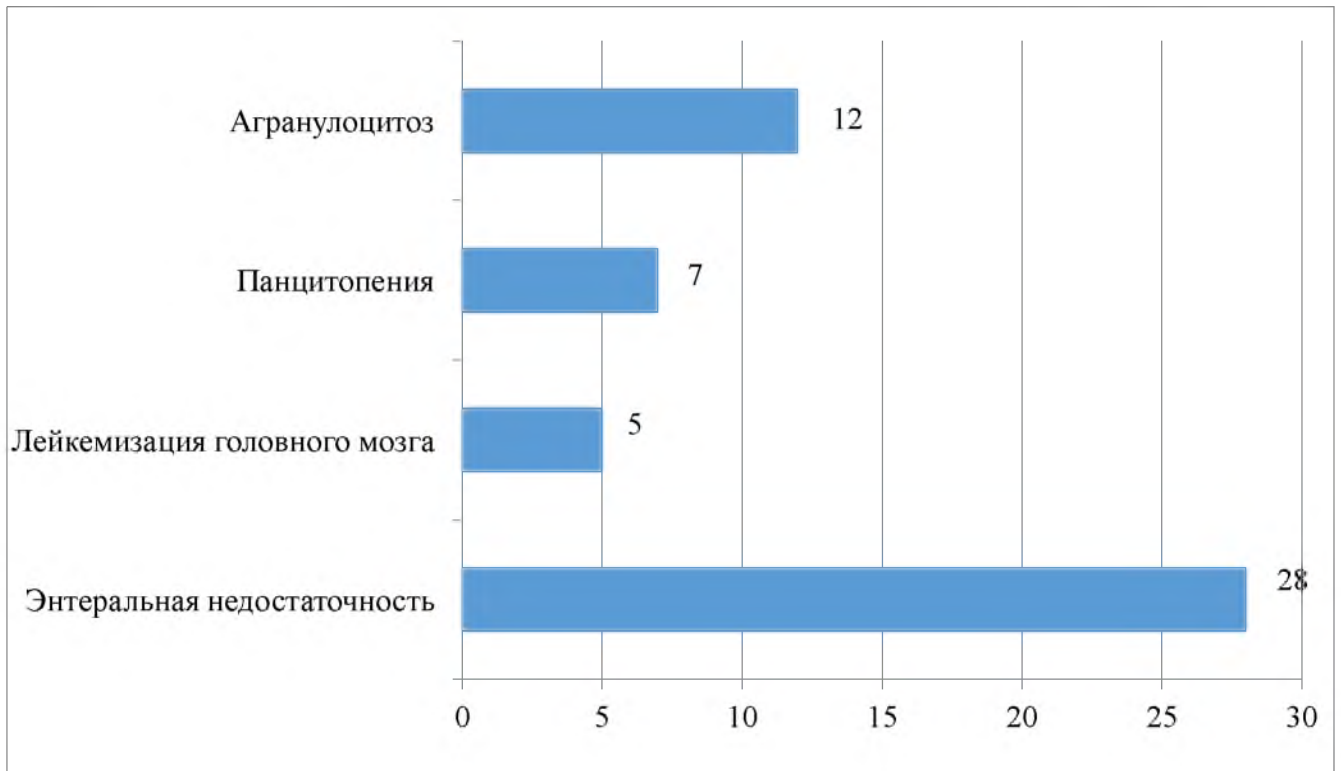


Рисунок 30. - Структура осложнений химиотерапии у детей с Неходжкинскими лимфомами в подгруппе Б, % (n=43)

Как видно из представленных на рисунке 3.14. данных, ЭН и агранулоцитоз занимали ведущее место среди всех осложнений – 28 и 12%, соответственно.

При более детальном анализе проявлений ЭН было обнаружено, что диарея встречалась у 8/12 (66,7%) больных по сравнению с другими симптомами (метеоризм, чувство тяжести, боль в эпигастрии и запор) (рисунок 31.)



Рисунок 31. – Структура симптомов энтеральной недостаточности в подгруппе А (n=12), %

При распределении больных по степени ЭН в виде диареи было выявлено, что I и II степени встречались чаще – 26,1 и 30,9%, соответственно. В свою очередь диареи III и IV степени встречалась лишь в 16,6 и 11,9% случаев (рисунок 32.).

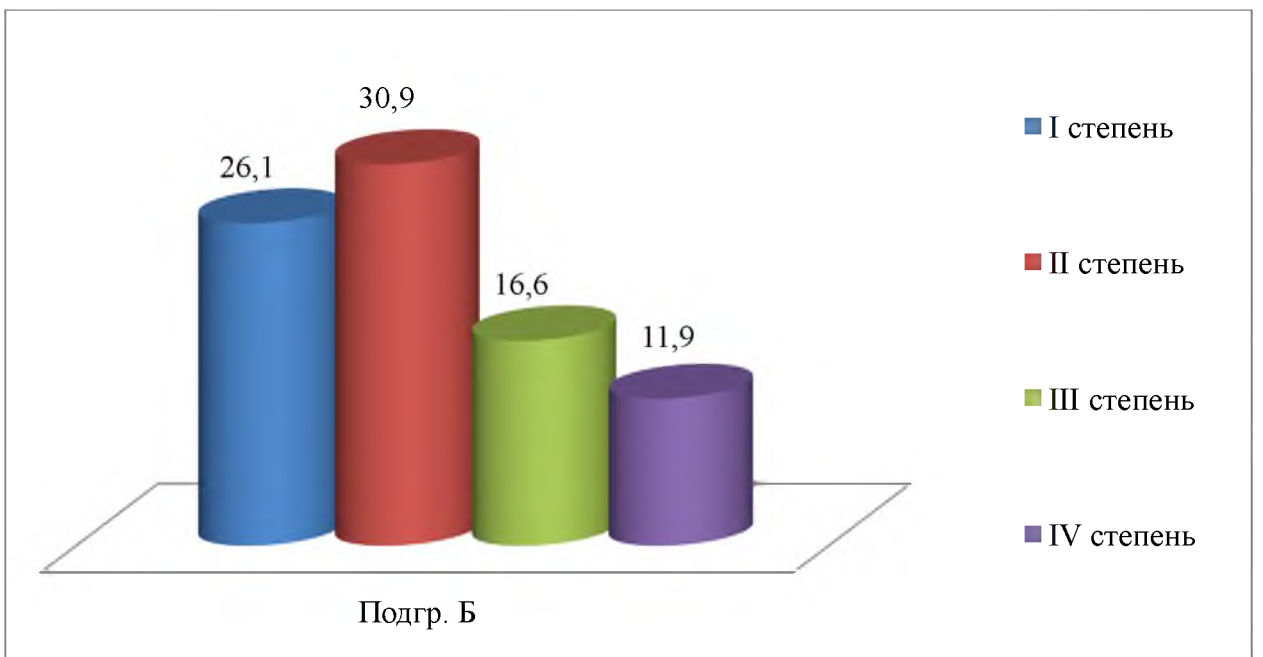


Рисунок 32. – Степень выраженности энтеральной недостаточности в виде диареи у пациентов подгруппы Б на фоне протокола BFM NHL90 (n=12), %

Нами также анализированы динамические изменения в выраженности микробиотических нарушений на фоне профилактики и коррекции ЭН в процессе и после химиотерапевтического лечения (рисунок 33, таблица 15.).

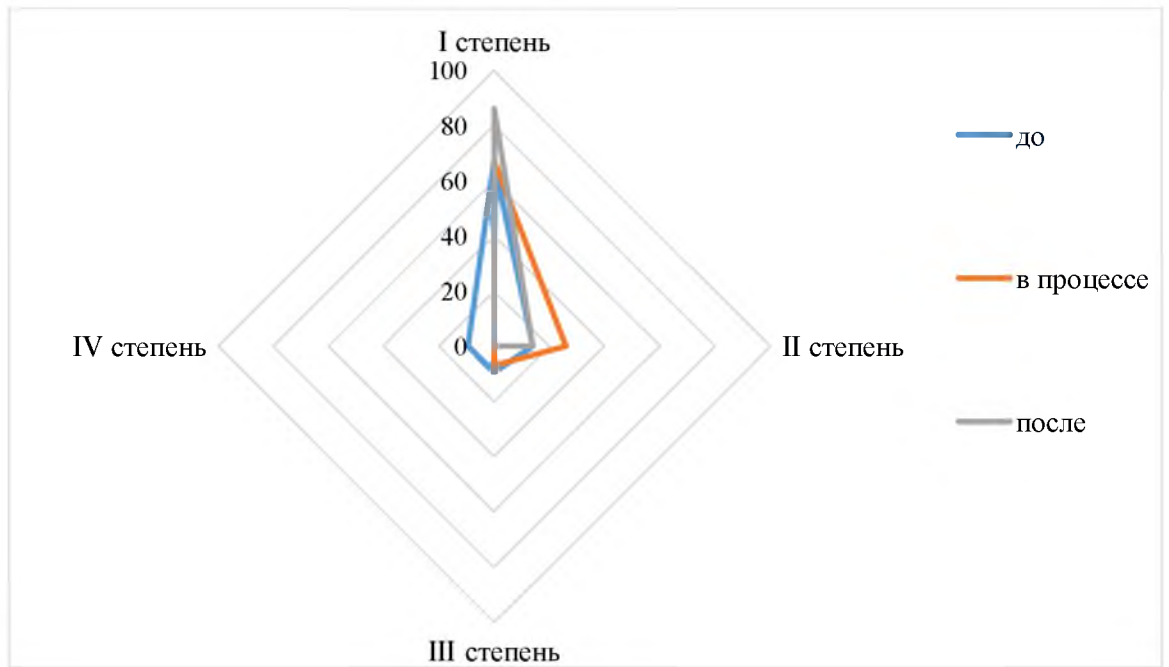


Рисунок 3.3. – Динамика выраженности микробиотических нарушений в подгруппе Б до, в процессе и после лечения (n=43), %

Таблица 15. – Характеристика выраженности микробиотических нарушений в подгруппе Б до, в процессе и после лечения (n=43)

Степень дисбактериоза	До лечения		В процессе лечения		После лечения		p
	абс.ч.	%	абс.ч	%	абс.ч.	%	
I степень	29	67,4	29	67,4	37	86,0	>0,05
II степень	6	14,0	11	25,6	6	14,0	>0,05
III степень	4	9,3	3	7,0	0	0,0	>0,05
IV степень	4	9,3	0	0,0	0	0,0	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике (по Q-критерию Кохрена)

Полученные данные демонстрируют высокую долю дисбиотических нарушений I степени (67-86%), и значительное снижение доли тяжелых нарушений кишечной микробиоты III-IV степени – по 4 (9,5%) случая лишь до начала ХТ. Данные результаты коррелируют с количеством эпизодов нарушения ритма лечения в данной подгруппе – 8 (16,8%). И как мы можем видеть, в процессе и после завершения ХТ тяжелых дисбиотических нарушений не было отмечено вообще. А характеристика изменений в качественном и количественном составе микробиоты кишечного содержимого представлена на рисунке 34. И таблице 16.

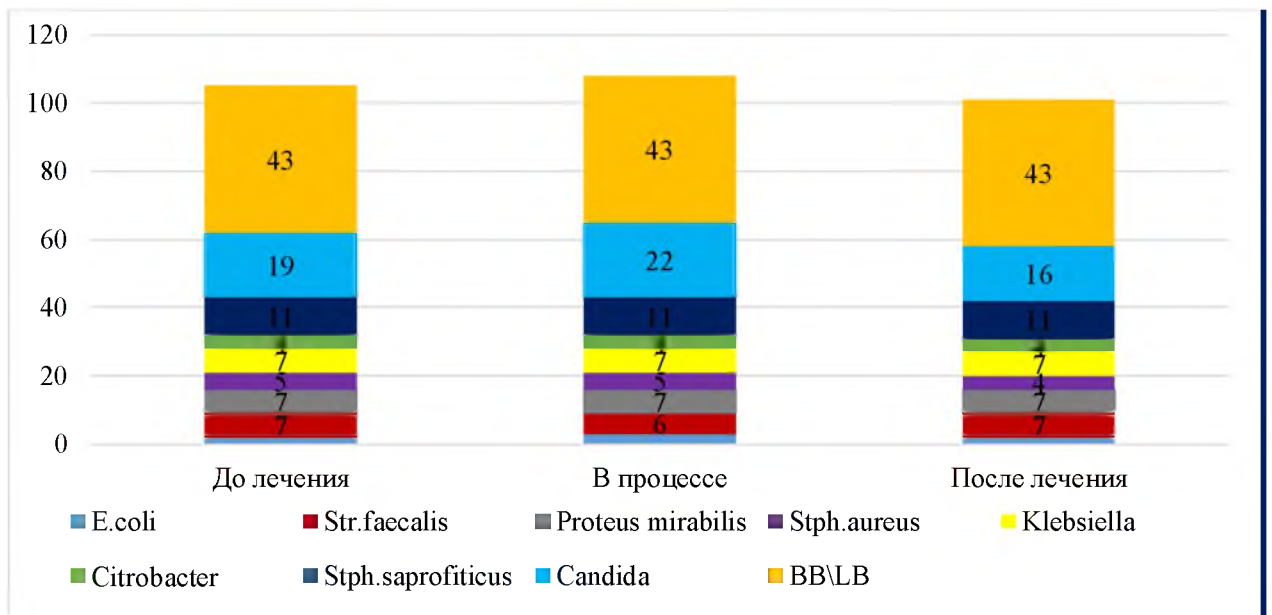


Рисунок 34. – Качественная и количественная характеристика микробиоты кишечного содержимого в подгруппе Б до, в процессе и после лечения (n=43)

Таблица 16. – Характеристика микробиотического состава кишечного содержимого пациентов подгруппы Б до, в процессе, после лечения (n=43)

Вид микроорганизма Подгруппа А	До лечения		В процессе лечения		После лечения		р
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
E.coli	2	4,7	3	7,0	2	4,7	>0,05
Str.faecalis	7	16,3	6	14,0	7	16,3	>0,05
Candida	19	44,2	22	51,2	16	37,2	>0,05
Proteus mirabilis	7	16,3	7	16,3	7	16,3	>0,05

Продолжение таблицы 16

Stph.aureus	5	11,6	5	11,6	4	9,3	>0,05
Klebsiella	7	16,3	7	16,3	7	16,3	>0,05
Citrobacter	4	9,3	4	9,3	4	9,3	>0,05
Stph.saprofiticus	11	25,6	11	25,6	11	25,6	>0,05
BB	43	100,0	43	100,0	43	100,0	>0,05
LB	43	100,0	43	100,0	43	100,0	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике (по Q-критерию Кохрена)

Анализ результатов лечения в данной подгруппе выявил, что из 43 пациентов на момент окончания исследования погибли 4 (11,6%) ребенка, и 39 (90,4%) детей живы. Структура осложнений 4 умерших пациентов представлена в таблице 17.

Таблица 17. – Структура осложнений и степень их тяжести среди погибших пациентов подгруппы Б (n=4), абс.ч.

Виды осложнений/степени	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Кол-во умерших
Агранулоцитоз	-	-	4	4
Всего летальных исходов:				4

Таким образом, полученные результаты лечения в подгруппе Б позволили в разы повысить долю выживших и снизить число умерших пациентов с 70,3% в контрольной и 51,2% в подгруппе А, до 11,6% в подгруппе Б. Частота энтеральных осложнений снизилась до 28%, по сравнению с контрольной и подгруппой А – 70,3 и 40,5%, соответственно. Подобную тенденцию мы также обнаружили по снижению показателей случаев лейкемизации головного мозга: 23/81 (28,4%) в контрольной, 5/42 (12%) в подгруппе А, и 2/43 (5%) в подгруппе Б. Также, снижение частоты нарушений ритма лечения (8 (18,6%) случаев) напрямую повлияло на улучшение показателей выживаемости детей, получивших протокол ВFMNHL90 с профилактикой и коррекцией энтеральных нарушений.

Так, динамический показатель 1-годовой выживаемости составил 97%, 2-летней – 53%, рубеж в 3 года преодолели 49% пациентов.

Внедрение протокола BFMNHL90 в сочетании с разработанным алгоритмом профилактики и коррекции осложнений ХТ НХЛ позволили добиться значительных результатов, несмотря на имеющиеся ограниченные экономические ресурсы как самих пациентов, так и системы практического здравоохранения. Дифференцированный подход в терапии НХЛ с учетом иммунофенотипа опухоли, разработка и внедрение алгоритма профилактики и коррекции осложнений ХТ, основанные на данных доказательной медицины и опыте ведущих школ в данной области, позволили улучшить результаты лечения НХЛ у детей в Республике Таджикистан.

3.6. Роль исследования онкомаркера лактатдегидрогеназа (ЛДГ) у детей с Неходжкинскими лимфомами

Биохимические исследования – также являются необходимым при проведении первичного обследования и динамического наблюдения пациентов с опухолевыми патологиями. Одним из необходимых компонентов является определение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), являющийся показателем уровня пролиферации опухолевой ткани и спонтанного лизиса опухолевых клеток. Активность ЛДГ определяет группу риска при лечении В-клеточных лимфом. Также важно определение уровня ЛДГ, так как её уровень является показателем степени распада опухоли. Другие биохимические показатели крови также определяются и являются немаловажными, они проводятся с целью определения функции печени, почек, свертывающей системы крови, которые необходимо учитывать при оценке функциональной активности почек перед проведением химиотерапии.

Следует отметить, что ЛДГ входит в состав параметров международного прогностического индекса, используемого для определения групп риска у

пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, что позволяет выбрать тактику лечения, предсказать прогноз заболевания.

В рамках настоящего исследования при поддержке гранта Президента Республики Таджикистан по научному проекту центра, впервые в Республике Таджикистан в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» было внедрено определение данного онкомаркера для педиатрических онкобольных, страдающих НХЛ. Так, с 2015 года исследуемым больным было произведено 340 исследований уровня ЛДГ: до лечения, после 2, по завершению терапии, и через 3 месяца после окончания ХТ.

Определение уровня ЛДГ проводилось на всех этапах исследования до и после лечения и мониторинг за эффективностью проведенного лечения в сыворотке плазме крови кинетическим методом фирмы Вектор БЕСТ. (Россия). Уровень маркеров определяли в сыворотке: ЛДГ — биохимическим методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 4500 (Россия). При расчетах были использованы дискриминационные уровни (ДУ), установленные производителями тест-систем для ЛДГ — 225-450 ЕД/л.

Если говорить об исследовании показателей ЛДГ с диагностической целью, т.е. для подтверждения наличия злокачественного процесса, то во всех 85 случаях значения показателей ЛДГ до лечения были выше референсных значений и колебались от 610 до 3401 ЕД/л и в среднем составили 1473 ЕД/л.

Также, мы изучили соотношение средних значений показателей ЛДГ до и после лечения со стадией заболевания в обеих подгруппах (А и Б, n=85) (рисунок 35.):

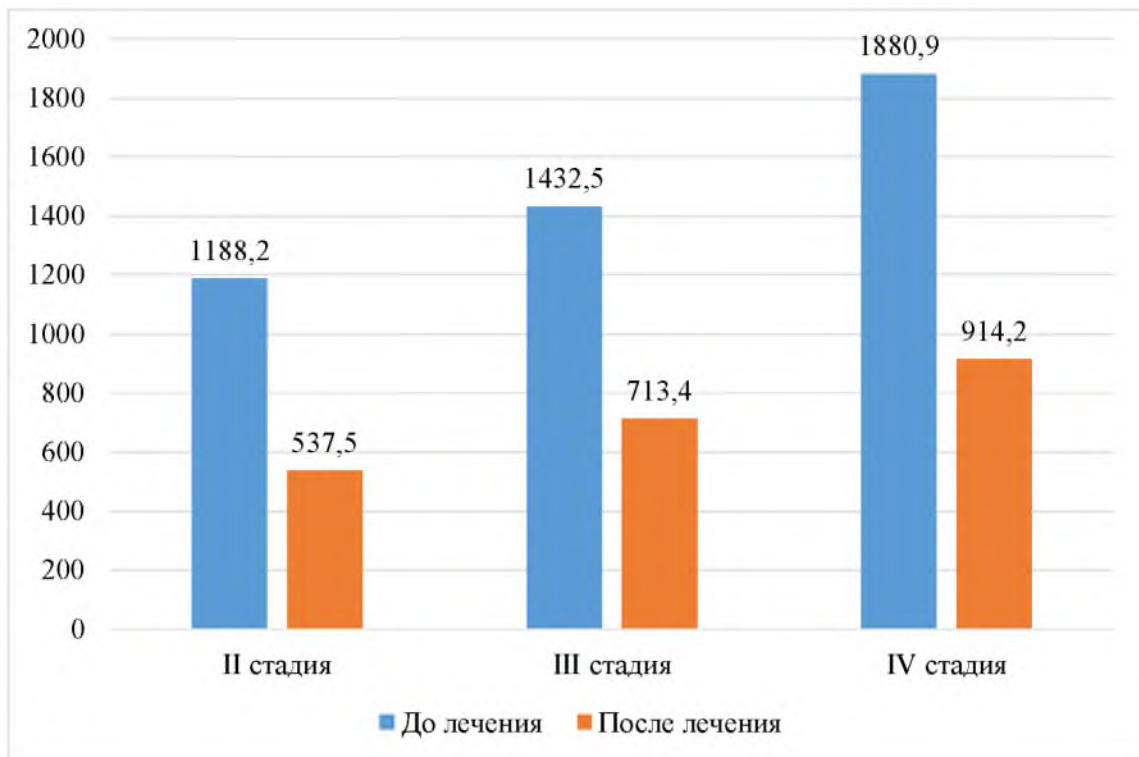


Рисунок 35. – Распределение показателей Лактатдегидрогеназы до и после терапии Неходжкинских лимфом в зависимости от стадии заболевания в подгруппах А и Б (n=85), средние значения

Мы видим, что первоначальный уровень ЛДГ до начала терапии имеет явную положительную зависимость со стадией заболевания – чем выше стадия, тем выше показатели ЛДГ. Таким образом, можно сделать вывод, что ЛДГ отражает не только наличие самого злокачественного процесса, но и степень его распространенности.

Для изучения роли ЛДГ в мониторинге эффективности различных протоколов в терапии НХЛ проведен сравнительный анализ показателей уровня ЛДГ в подгруппах А и Б – до лечения, 2 забора крови в процессе ХТ (после 2 и 4 курсов), и через 3 месяца после окончания терапии (рисунок 36.).

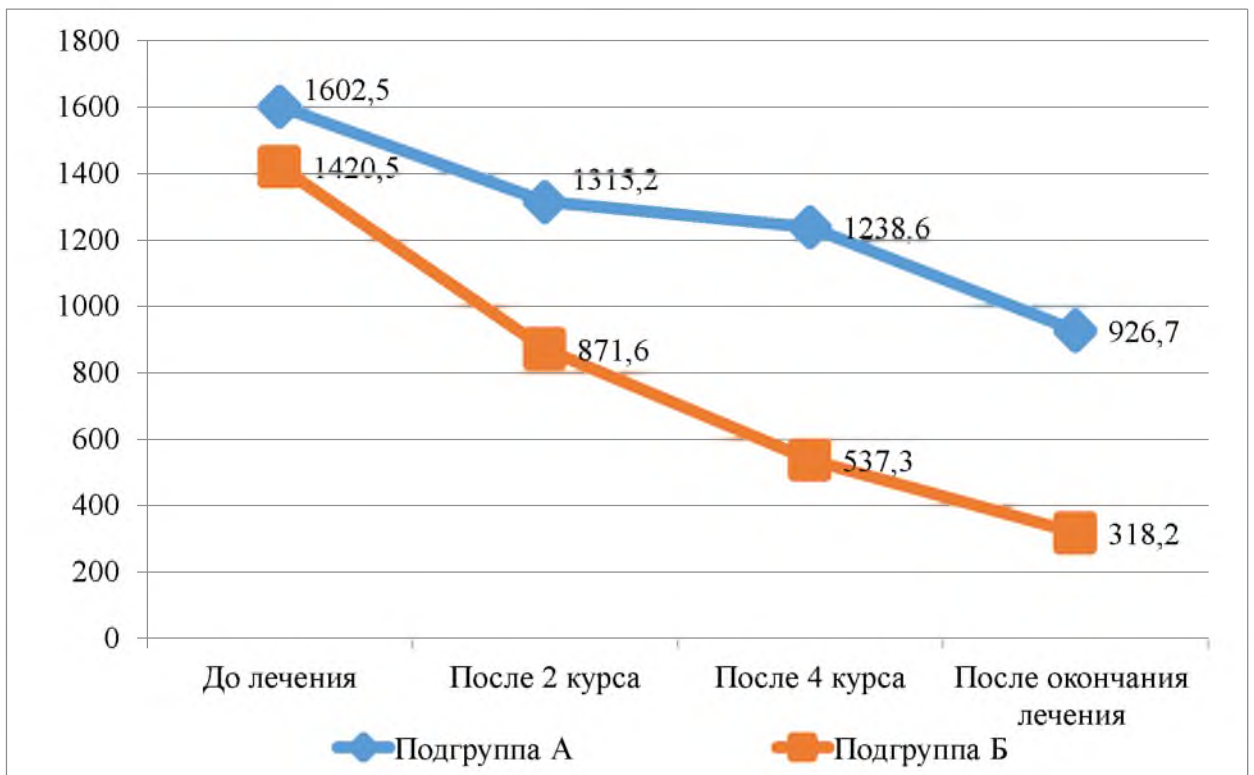


Рисунок 36. - Сравнительный анализ средних величин уровня Лактатдегидрогеназы в подгруппах А и Б до, в процессе, и после химиотерапии Неходжкинских лимфом (n=42, 43)

Как видно из рисунка 3.31 динамика снижения уровня ЛДГ была выраженнее в подгруппе Б, что указывало на более высокую эффективность протокола ВFMNHL90. Так, если исходные показатели ЛДГ до лечения в обеих группах были практически равны – 1602,5ЕД/л в подгруппе А и 1420ЕД/л в подгруппе Б, то по завершению ХТ были в 3 раза ниже в подгруппе Б (926,7ЕД/л против 318,2 ЕД/л) по сравнению с подгруппой А.

Для оценки возможности использования исследования ЛДГ у детей с НХЛ в качестве прогностического инструмента нами был проведен корреляционный анализ, показывающий связи значений ЛДГ с другими ключевыми количественными показателя в данном исследовании: возраст, размер первичной опухоли, стадия заболевания, эффективность ХТ, степень ЭН в виде диареи, показатели микробиоты толстокишечного содержимого и показатели общей выживаемости по данным 85 пациентов основной группы (рисунок 37).

A	A																			
B	-0,04	B																		
C	-0,07	0,66	C																	
D	0,08	-0,02	-0,71	D																
E	-0,12	0,45	0,40	-0,20	E															
F	-0,04	0,46	0,33	-0,10	0,87	F														
G	0,14	-0,05	0,01	-0,03	-0,19	-0,18	G													
H	-0,13	0,33	0,29	-0,16	0,44	0,41	-0,37	H												
I	-0,20	0,25	0,31	-0,30	0,34	0,21	-0,19	0,45	I											
J	0,03	-0,29	-0,17	0,07	-0,25	-0,28	-0,07	-0,13	-0,20	J										
K	-0,02	-0,04	-0,14	0,17	-0,11	-0,11	-0,03	-0,01	-0,05	0,08	K									
L	0,13	-0,23	-0,51	0,56	-0,22	-0,15	0,24	-0,47	-0,47	0,10	0,05	L								

Рисунок 37. - Характеристика корреляционных связей в основной группе (А и Б) (n=85)

Примечание: в таблицах указан коэффициент корреляции Пирсона, красным цветом выделены статистически значимые уровни ($p < 0,05$); А – возраст; В – уровень ЛДГ до лечения; С – уровень ЛДГ после лечения; D - % снижения ЛДГ до и после лечения; E – размер первичной опухоли; F – стадия заболевания; G – степень регрессии опухоли на фоне лечения; H – степень диареи до лечения; I – степень диареи после лечения; J – количество бифидумбактерий после лечения; K – количество УПФ до лечения; L – общая выживаемость больных в месяцах.

Согласно проведенному корреляционному анализу количественных признаков, уровень ЛДГ до лечения имел выраженную положительную корреляционную связь с уровнем ЛДГ после лечения (0,66), размером первичной опухоли (0,45), стадией заболевания (0,46), а также со степенью диареи до и после лечения; и отрицательную связь с количеством ББ в конце лечения (-0,29) и выживаемостью (-0,23).

Уровень ЛДГ после лечения имел выраженную обратную связь с процентом снижения ЛДГ после лечения (-0,71) и выживаемостью (-0,51), и прямую связь с размером первичной опухоли (0,40), стадией (0,33), степенью ЭН до и после лечения (0,29; 0,31 соответственно).

Процент снижения ЛДГ до и после лечения имел выраженную положительную связь с показателями общей выживаемости (0,56). Размер

первичной опухоли имел выраженную прямую зависимость со стадией заболевания (0,87) и степенью ЭН до лечения (0,44). В свою очередь стадия заболевания имела прямую зависимость со степенью ЭН до лечения (0,41) и обратную с количеством ББ в конце лечения (-0,28).

Степень регрессии опухоли на фоне лечения имела прямую зависимость со сроками общей выживаемости (0,24), и обратную – со степенью ЭН до лечения (-0,37). Степень ЭН после лечения коррелировала с ЛДГ до лечения (0,25) и после лечения (0,31), размером первичной опухоли (0,34) и степенью ЭН до лечения (0,45), и обратную зависимость с процентом снижения ЛДГ в ходе лечения (-0,30) и выживаемостью (-0,47). Количество ББ было тем выше, чем ниже ЛДГ до лечения (-0,29), чем меньше размер первичной опухоли (-0,25) и ниже стадия заболевания (-0,28) Выживаемость коррелировала с процентом снижения ЛДГ в процессе лечения (0,56) и степенью регресса опухоли в процессе лечения (0,24), и была тем ниже, чем выше ЛДГ до (-0,23) и после лечения (-0,51), чем больше размер первичной опухоли (-0,22), и степень ЭН до и после лечения (-0,47; -0,47). Возраст и количество УПФ не имели корреляционной связи ни с одним другим признаком.

Также рассмотрены корреляции по отдельности в подгруппах А и Б (рисунок 38., 39.). Так в подгруппе А (n=42) выявлены прямые зависимости между уровнем ЛДГ до лечения и степенью ЭН до лечения, размером первичной опухоли и степенью ЭН до лечения, уровнем ЛДГ после лечения и степенью ЭН после лечения, и чем больше была степень регрессии опухоли на фоне лечения, тем меньше степень ЭН отмечалась после лечения. Чем ниже был уровень ЛДГ после лечения, тем выше были показатели выживаемости. И чем больше были показатели регрессии опухолевого очага и процента снижения ЛДГ до и после лечения, тем выше была выживаемость. А степень ЭН имела обратную связь с выживаемостью.

A	A												
B	-0,08	B											
C	-0,18	0,46	C										
D	0,11	0,11	-0,77	D									
E	-0,17	0,23	0,23	-0,13	E								
F	-0,09	0,27	0,15	-0,03	0,81	F							
G	0,08	-0,19	-0,23	0,07	-0,14	-0,08	G						
H	-0,05	0,36	0,33	-0,20	0,50	0,39	-0,49	H					
I	-0,17	0,28	0,52	-0,44	0,32	0,11	-0,44	0,59	I				
J	0,18	-0,18	0,11	-0,23	-0,30	-0,31	-0,16	-0,09	-0,24	J			
K	-0,01	0,30	0,06	0,21	-0,26	-0,24	0,00	-0,13	0,03	-0,08	K		
L	0,02	-0,23	-0,56	0,53	-0,18	-0,11	0,42	-0,45	-0,53	-0,18	-0,06	L	

Рисунок 38. - Характеристика корреляционных связей в подгруппе А (n=42)

Примечание: в таблицах указан коэффициент корреляции Пирсона, красным цветом выделены статистически значимые уровни ($p < 0,05$); А – возраст; В – уровень ЛДГ до лечения; С – уровень ЛДГ после лечения; D - % снижения ЛДГ до и после лечения; E – размер первичной опухоли; F – стадия заболевания; G – степень регрессии опухоли на фоне лечения; H – степень диареи до лечения; I – степень диареи после лечения; J – количество бифидумбактерий после лечения; K – количество УПФ до лечения; L – общая выживаемость больных в месяцах.

A	A												
B	0,02	B											
C	0,01	0,61	C										
D	0,03	0,13	-0,65	D									
E	-0,05	0,44	0,36	-0,11	E								
F	0,03	0,50	0,33	-0,03	0,90	F							
G	0,20	0,07	0,18	-0,14	-0,23	-0,27	G						
H	-0,20	0,22	0,17	0,01	0,31	0,36	-0,21	H					
I	-0,22	0,17	0,18	-0,17	0,29	0,23	0,07	0,25	I				
J	-0,10	-0,15	-0,05	0,03	-0,07	-0,17	-0,06	0,01	-0,10	J			
K	-0,04	-0,24	-0,27	0,15	0,03	0,05	-0,07	0,19	-0,13	0,21	K		
L	0,26	0,05	-0,43	0,56	-0,05	0,00	-0,08	-0,33	-0,36	0,04	-0,08	L	

Рисунок 39. - Характеристика корреляционных связей в подгруппе Б (n=43)

Примечание: в таблицах указан коэффициент корреляции Пирсона, красным цветом выделены статистически значимые уровни ($p < 0,05$); А – возраст; В – уровень ЛДГ до лечения; С – уровень ЛДГ после лечения; D - % снижения ЛДГ до и после лечения; E – размер первичной

опухоли; F – стадия заболевания; G – степень регрессии опухоли на фоне лечения; H – степень диареи до лечения; I – степень диареи после лечения; J – количество бифидумбактерий после лечения; K – количество УПФ до лечения; L – общая выживаемость больных в месяцах.

В подгруппе Б (n=43) размер первичной опухоли и стадия заболевания напрямую коррелировали с уровнем ЛДГ. Степень ЭН до лечения коррелировала с размером первичной опухоли и стадией заболевания. Выживаемость напрямую зависела от % снижения уровня ЛДГ на фоне лечения, и отмечалась обратная зависимость от уровня ЛДГ до лечения, степени ЭН до и после лечения.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ выявил наличие прямых связей между показателями ЛДГ и размером первичной опухоли, стадией заболевания, и степенью ЭН в виде диареи; и обратных связей с количеством ББ и показателями выживаемости. Полученные данные подтвердили важную роль исследования ЛДГ у пациентов с НХЛ как дополнительного эффективного инструмента в диагностике, прогнозе, мониторинге эффективности лечения и наблюдения за данной категорией больных, что может служить предполсылкой для рекомендаций по его применению в практической работе онкологических учреждений нашей республики.

3.7. Сравнительный анализ результатов лечения и выживаемости у детей с Неходжкинскими лимфомами

Анализ непосредственных результатов лечения у исследуемых пациентов показал (рисунок 40.), что ремиссия в подгруппе Б имела высокие показатели (86%) по сравнению с контрольной группой (29,7%) и подгруппой А (29,6%), что подтверждает эффективность протокола VFMNHL90. Прогрессирование заболевания наиболее часто встречалось в подгруппе А (70,4%), а рецидив – в контрольной группе (55,5%). Интересен факт, что частота нарушения рита лечения было достоверно ниже в подгруппах А и Б (по 18,6%) в сравнении с контрольной группой (80,2%), что напрямую связано с применением разработанных профилактических и коррекционных мер.

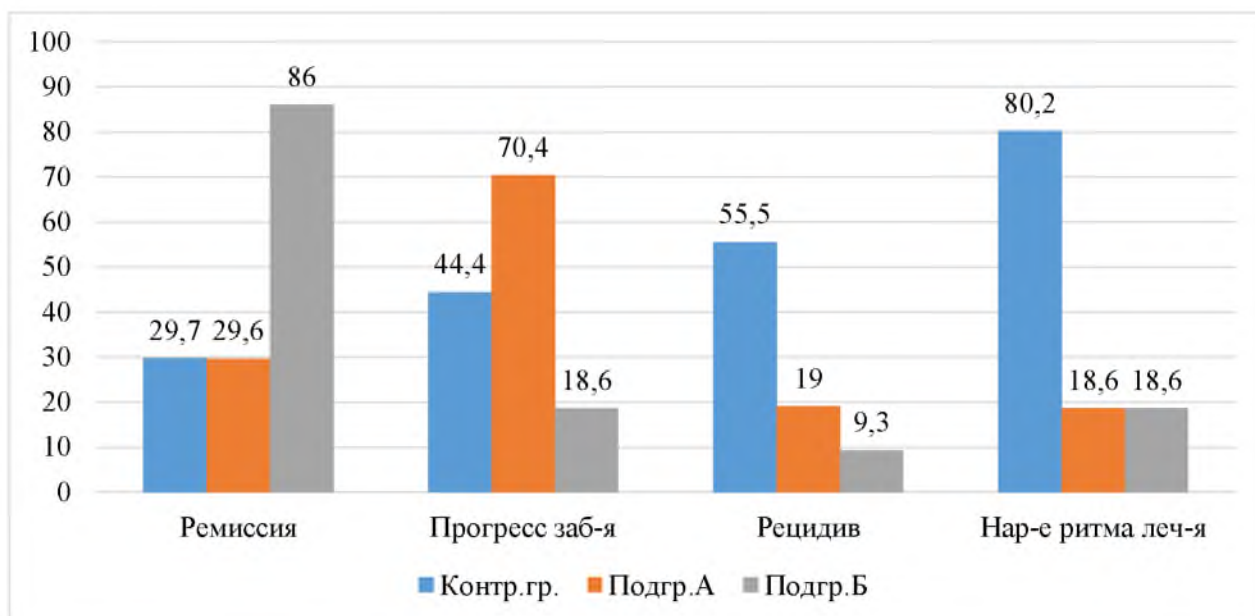


Рисунок 40. – Сравнение результатов лечения Неходжкинских лимфом у детей во всех группах (n=81, 42, 43), %

Структуру основных осложнений терапии во всех группах составили ЭН, агранулоцитоз, лейкомизация головного мозга и панцитопения. Наибольшая частота перечисленных выше осложнений после лечения встречалась в контрольной группе (48,2-81,5%), и наименьшая - в подгруппе Б (5-28%). Наиболее частым осложнением лечения была ЭН. Но благодаря внедрению алгоритма профилактики и коррекции ЭН, доля эпизодов снизилась с 81,5% в контрольной группе до 28% в подгруппе Б. (рисунок 41.).

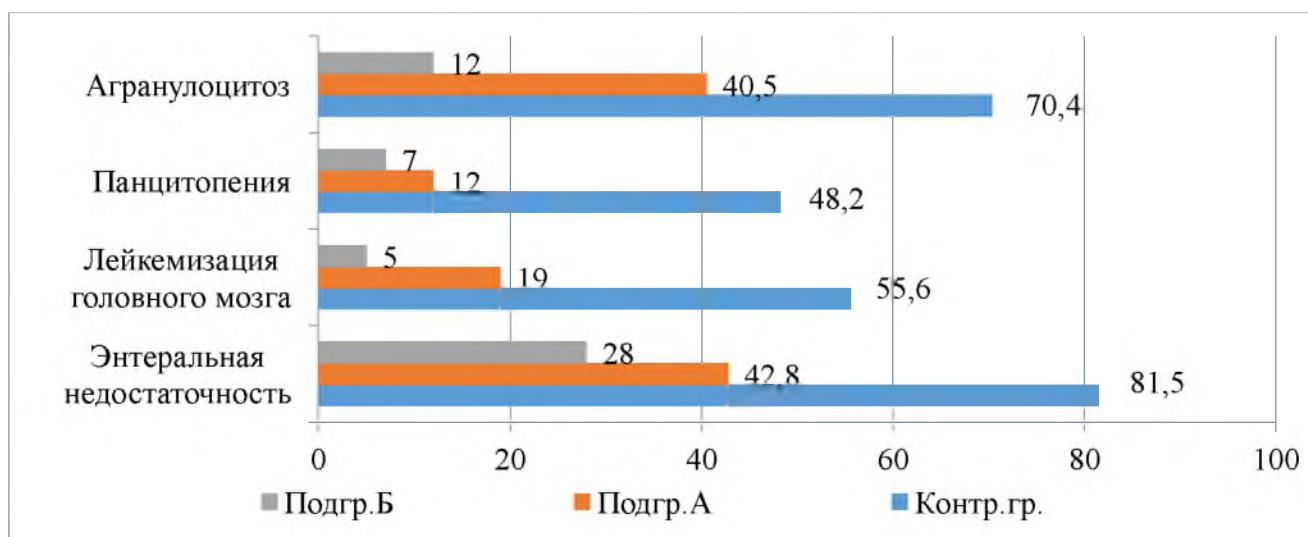


Рисунок 41. - Структура осложнений химиотерапии Неходжкинских лимфом у детей во всех группах, (n=81, 42, 43), %

При более детальном анализе проявлений ЭН на фоне терапии НХЛ было установлено, что диарея встречалась в 87,6 и 95,3% случаев в контрольной и подгруппе А, в то время как в подгруппе Б отмечено значительное снижение данного показателя – 66,7%. (рисунок 42.)



Рисунок 42. – Структура симптомов энтеральной недостаточности после лечения во всех группах, (n=81, 42, 43), %

Распределение больных по степени выраженности ЭН в виде диареи показало, что 61,7% эпизодов диареи в контрольной группе носили тяжелый характер (III-IV степень), в подгруппе А и Б данный показатель снизился до 37,2 и 28,5%, соответственно. Данный факт также является подтверждением эффективности разработанного алгоритма профилактики и коррекции энтеральных осложнений, что благоприятно отразилось не только на качестве жизни самих пациентов на фоне цитостатической терапии НХЛ, но и на показателях эффективности терапии и выживаемости (рисунок 43.).

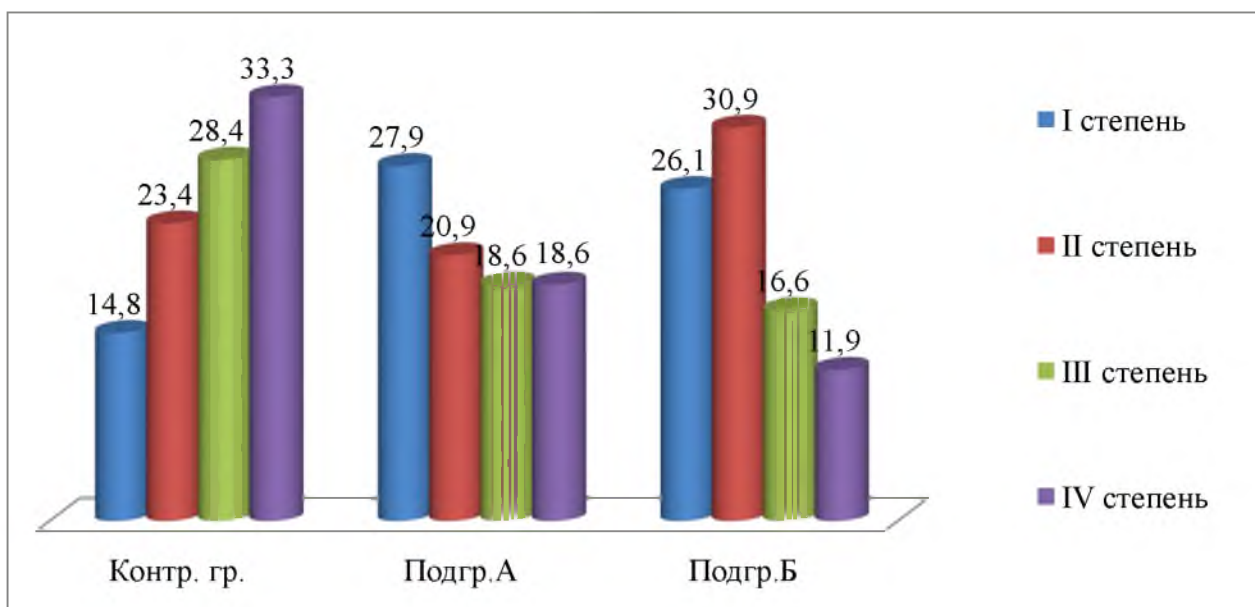


Рисунок 43. – Степень выраженности энтеральной недостаточности в виде диареи у пациентов всех групп на фоне химиотерапии Неходжкинских лимфом у детей (n=166), %

Изменения в выраженности микробиотических нарушений на фоне профилактики и коррекции ЭН в подгруппах А и Б, представлены на рисунке 44.

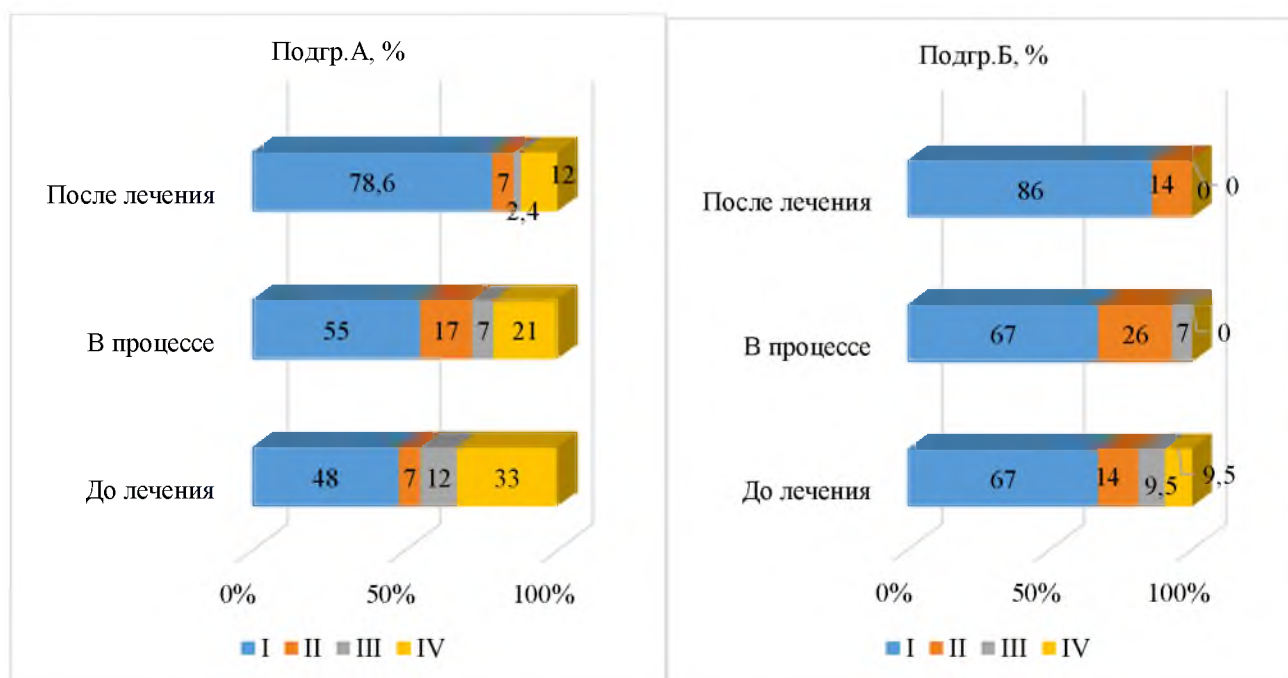


Рисунок 44. – Сравнительная характеристика выраженности микробиотических нарушений в подгруппе А и Б до, в процессе и после лечения (n=42, 43), %

Проведенная сравнительная оценка выраженности микробиотических нарушений в указанных выше подгруппах, показала, что IV степень дисбиоза кишечного содержимого не встречалась в подгруппе Б как в процессе, так и после лечения, что обуславливало меньшую частоту осложнений и нарушений ритма лечения НХЛ. И, напротив, в подгруппе А IV степень дисбиоза имела место как до, в процессе, так и после лечения и варьировала от 12 до 33% случаев. Таким образом, можно сделать вывод, что протокол ВFMNHL90 не только улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения НХЛ, но и косвенно оказывает меньшее цитотоксическое воздействие на желудочно-кишечный тракт в сравнении с ранее применявшимися протоколами.

Анализ отдаленных результатов лечения НХЛ у детей во всех исследуемых группах показал, что летальность в контрольной группе составила 57 из 81 пациента, в подгруппе А – 22 из 42, и в подгруппе Б – погибло 4 из 43 детей. Всего погибло из всех групп 83 больных детей. Структура осложнений у погибших детей представлена в таблице 18.

Таблица 18. – Структура осложнений среди погибших пациентов всех групп (n=83), абс.ч.

Виды осложнений/степени	Контрольная группа (n=57)	Подгруппа А (n=22)	Подгруппа Б (n=4)	p
Диарея	57 (100,0%)	9 (40,9%)	0 (0,0%)	<0,001
Анемия	57 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Лейкопения	57 (100,0%)	4 (18,2%)	0 (0,0%)	<0,001
Стоматит	12 (21,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Токсический гепатит	57 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Динамический парез кишечника	34 (59,6%)	4 (18,2%)	0 (0,0%)	<0,001
Лейкимизация головного мозга	23 (40,4%)	5 (22,7%)	0 (0,0%)	>0,05
Агранулоцитоз	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между контрольной группой и подгруппой А (по точному критерию Фишера)

Исходя из данных таблицы, применение алгоритма профилактики и коррекции ЭН позволило снизить частоту эпизодов диареи, пареза кишечника в

разы, а сочетание новых подходов к терапии НХЛ в виде протокола ВFMNHL90 с профилактикой и коррекцией ЭН позволило снизить до 0 большинство грозных осложнений (кроме агранулоцитоза), и тем самым значительно увеличить долю выживших, и снизить количество умерших: снижение числа умерших пациентов с 70,3% в контрольной и 51,2% в подгруппе А, до 11,6% в подгруппе Б. В свою очередь, снижение частоты нарушений ритма лечения в основных подгруппах напрямую повлияло на улучшение показателей выживаемости детей, получивших протокол ВFMNHL90 с профилактикой и коррекцией энтеральных нарушений. Динамические показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней выживаемости и общей выживаемости по методу Kaplan и Meier представленные на рисунках 45., 46., также указывают на обнадеживающие результаты примененных нами новых подходов в терапии НХЛ у детей.

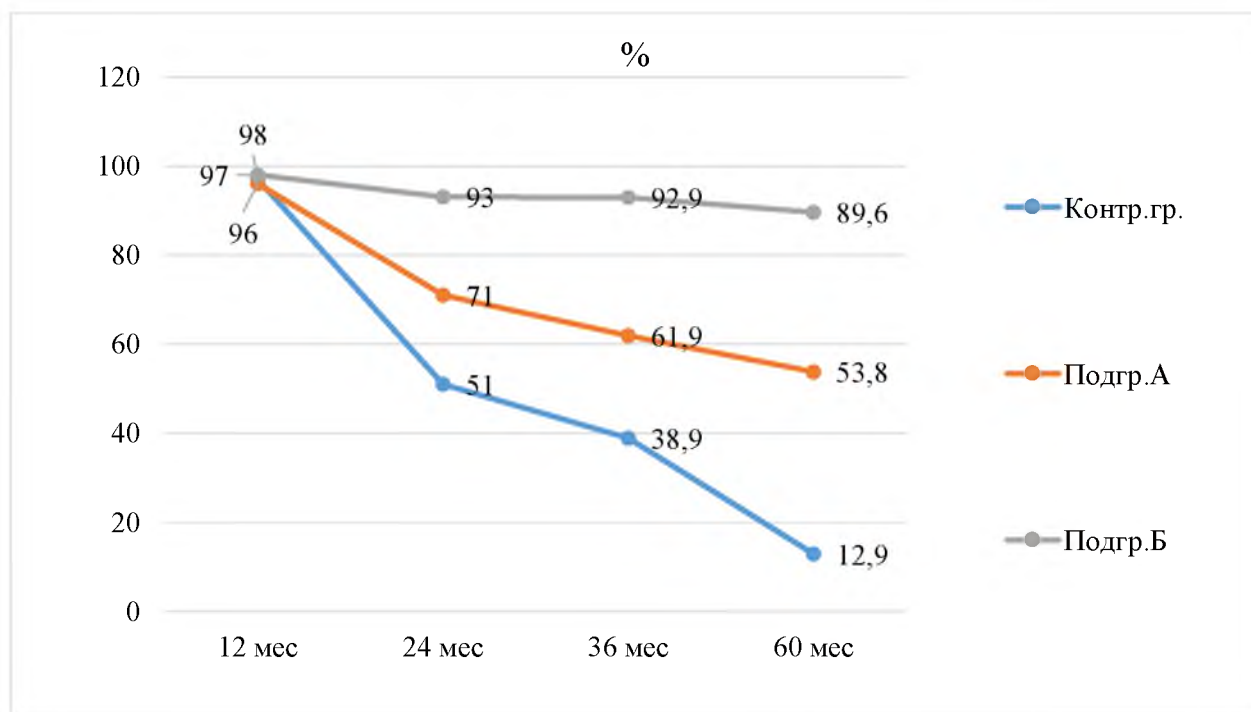


Рисунок 45. - Динамическая выживаемость пациентов с Неходжкинскими лимфомами (n=81, 42, 43), %

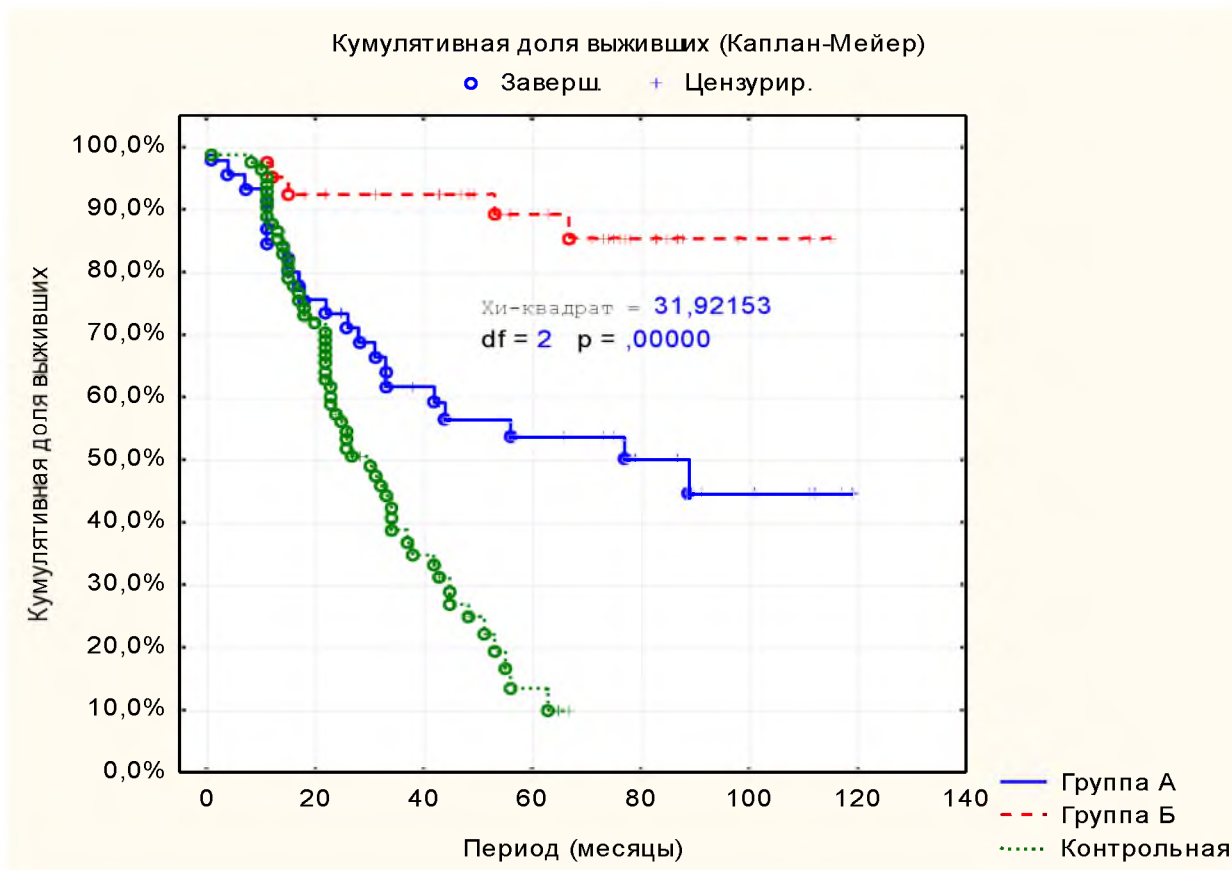


Рисунок 46. - Общая выживаемость пациентов с Неходжкинскими лимфомами по методу Каплана-Майера (n=166)

Таким образом, 3-летняя выживаемость в группах составила:

- в подгруппе А - 61,9%;
- в подгруппе Б - 92,9%;
- в контрольной группе - 38,9%.

5-летняя выживаемость в группах составила:

- в подгруппе А – 53,8%;
- в подгруппе Б – 89,6%;
- в контрольной группе – 12,9%.

Таким образом, проведенное исследование позволило нам получить обнадеживающие результаты по улучшению показателей эффективности терапии НХЛ у детей, и снижению частоты и тяжести осложнений химиотерапии, особенно энтеральных нарушений, применив современные подходы в терапии НХЛ в сочетании с разработанным нами алгоритмом профилактики и коррекции

ЭН, что обусловило снижение частоты нарушения ритма лечения и увеличение доли выживших детей и их продолжительности жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолей, различных по иммуноморфологическим, цитологическим и клиническим характеристикам и находятся на третьем месте в структуре детской онкологической заболеваемости после лейкоза и опухолей центральной нервной системы. На НХЛ приходится 7,4% от всех злокачественных новообразований детского населения и по данным ряда авторов число, заболевших за последние годы возросло (Т.Т. Валиев и др., 2012; Т.Х. Мень и др., 2015).

Не смотря на относительно хороший прогноз лечения НХЛ у детей, главной проблемой этой группы является улучшение показателей лечения без увеличения поздних осложнений химиотерапии (V.G. Polyakov et al., 2017). Лечение осложнений химиотерапии злокачественных опухолей остается одной из актуальных проблем детской онкологии. В Республике Таджикистан наблюдается высокий рост заболеваемости у детей злокачественными новообразованиями, при этом в 80% случаев они имеют лимфоидное происхождение (С.Р. Расулов и др., 2015, П.Р. Шафакирова, 2009). Общее количество детей, страдающих НХЛ в РТ с 2012 по 2018 гг. согласно отчётным статистическим данным детского отделения Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения (ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ) составило 166 первично-выявленных случаев заболевания НХЛ.

Важно отметить, что основными причинами летальных исходов этой категории больных, помимо запущенных случаев, являются тяжелые инфекционные осложнения, развитие энтеральной недостаточности, миелотоксического синдрома, развившихся после проведения химиотерапии, что приводит к нарушению режима лечения, и, как следствие, прогрессированию и раннему рецидиву опухоли (В.А. Шмелев, 2012; С.Н. Cybria et al., 2019).

В связи с ограниченными экономическими ресурсами и отсутствием возможности проведения иммуногистохимического исследования в Республике Таджикистан до 2017 года, не у всех детей с НХЛ определялись подтипы В- и Т-клеточных вариантов. Это несомненно приводило к тому, что выбор схемы химиотерапии назначался эмпирически и результаты лечения были неудовлетворительными (С.Р. Расулов и др., 2015).

В настоящее время, несмотря на успехи в лекарственном лечении НХЛ, растет и количество осложнений, среди которых энтеральные являются лидирующими. Согласно литературным данным, тяжелые инфекционные - энтеральные осложнения являются ведущей причиной летальных исходов и сокращения периода выживаемости у детей с НХЛ (Е.Д. Теплякова и др., 2011; В.Н. Челпаченко, 2003; В.И. Шардаков и др., 2011; M. Nicolas et al., 2019).

Нарушение кишечного микробиоценоза является важным пусковым механизмом в развитии инфекционных осложнений. Это обстоятельство диктует необходимость коррекции микро биоценологических нарушений у детей с НХЛ (Е.А. Корниенко, 2005; М.М. Урмаева и др., 1999; V. Thorp et al., 2017).

На сегодняшний день основным средством профилактики и лечения инфекционных осложнений является антибактериальная терапия. Однако в ряде случаев она не позволяет достичь желаемого эффекта (Е.А. Дроздова и др., 2014).

Поиск возможности прогнозирования, а также особенности диагностики, профилактики, коррекции и лечения осложнений химиотерапии при НХЛ является чрезвычайно актуальным, но недостаточно изученным вопросом детской онкологии.

Своевременное подключение сопроводительной терапии может уменьшить частоту и тяжесть инфекций у данной категории больных, снизить летальность, улучшить качество жизни детей в период лечения, уменьшить затраты на лечение, сократить сроки госпитализации, избежать задержек проведение химиотерапии и увеличить ее эффективность.

Таким образом эти обстоятельства послужили основанием для проведения данного научного исследования и обуславливают необходимость поиска новых методов и подходов в диагностике, лечении и профилактики инфекционных и энтеральных осложнений химиотерапии у детей НХЛ в условиях Республики Таджикистан.

В связи с этим, **целью настоящего исследования** явилось: улучшить результаты лечения НХЛ у детей путем оптимизации профилактики и коррекции энтеральной недостаточности.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Анализировать результаты лечения НХЛ у детей ранее утвержденными протоколами ХТ и его осложнений в виде энтеральной недостаточности
2. Разработать алгоритм по профилактике и коррекции энтеральной недостаточности у детей с НХЛ.
3. Оценить результаты лечения НХЛ у детей с учетом современного протокола ВFMNHL90 и методов профилактики и коррекции энтеральной недостаточности.
4. Изучить роль онкомаркера лактатдегидрогеназы в диагностике, лечении и прогнозе у детей, страдающих НХЛ

В исследование были включены 166 пациентов, обратившиеся в ГУ «РОНЦ» МЗ СЗН РТ за 2012-2018 года. Распределение по половому признаку было следующим: мальчики – 101 (60,8%), девочки – 65 (39,2%). Возраст больных варьировал от 1 года до 17 лет. Наибольшая доля заболевших приходилась на возрастные группы 1-4 и 5-10 лет – 51 (30,7%) и 72 (43,4%), соответственно.

У всех 166 больных диагноз НХЛ верифицирован гистологически по биоптату лимфатического узла/опухоли в патоморфологической лаборатории ГУ «РОНЦ» МЗ СЗН РТ. По морфологическому строению среди исследуемых пациентов преобладал лимфоцитарный вариант лимфосаркомы, составивший 93 (56%) случая. Наиболее благоприятным вариантом являлся лимфопролиферативный, который встречался в 31 (18,6%) случае. К

неблагоприятным гистологическим вариантам в плане прогноза относились нодулярный и фолликулярный типы, установленные у 19 (11,5%) и 23 (13,9%) больных, соответственно.

Иммуногистохимическое исследования у 43 больных показало, что наиболее частым иммунофенотипом НХЛ у детей была Т-лимфобластная лимфома из клеток предшественниц у 20 (46,5%) больных, В-лимфобластная лимфома из клеток предшественниц составила - 13 (30,9%) случаев, лимфобластный вариант встречался у 10 (23,2%) пациентов.

Все пациенты были распределены на 2 группы: контрольная – 81 пациент, основная – 85 пациентов. В основной группе количество детей со стадией IVБ было в 2 раза больше, чем в контрольной. Группу контроля составил 81 пациент, которым были проведены ранее принятые протоколы ХТ НХЛ - АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР, без профилактики и коррекции осложнений основной терапии. Основную группу (проспективную) составили 85 детей. Основная группа, в свою очередь была разделена на подгруппу А – 42 ребенка, которым были применены профилактические и коррекционные мероприятия на фоне ранее принятых протоколов лечения НХЛ (АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР); и подгруппу Б - 43 пациента, которым впервые применен современный протокол лечения НХЛ ВFMNHL90 с эндолюмбальным введением цитостатиков в сочетании с профилактикой и коррекцией энтеральных осложнений ХТ.

Бактериологическое исследование кишечного содержимого с качественной и количественной оценкой микробиоты и определением чувствительности к антибактериальным средствам до, в процессе и после ХТ НХЛ проводилось в лабораторно-диагностическом центре «Диамед» всем пациентам основной группы (n=85).

Также, впервые в Республике Таджикистане в ГУ «РОНЦ» было внедрено определение онкомаркера лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в условиях клинической лаборатории с целью прогнозирования исхода заболевания, мониторинга эффективности лечения и наблюдения у данной категории больных.

В третьей главе мы освещаем результаты анализа некоторых показателей заболеваемости НХЛ у детей в Республике Таджикистан. Анализ данных отчетных форм №7 и 35 за 2012-2018 года, показал, что ведущее место в общей структуре онкологической заболеваемости в Республике Таджикистан занимает рак молочной железы (РМЖ), неходжкинские лимфомы (НХЛ) занимают 6-8 места в общей популяции, а количество случаев с впервые в жизни установленным диагнозом варьировало от 130 до 112 человек в год.

В возрастных группах 0-4, 5-14 и 15-17 лет среди обоих полов впервые зарегистрированные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей занимали 1-ое ранговое место чаще лимфомы Ходжкина и остеосаркомы, и не встречаются после 24 лет.

В свою очередь, НХЛ по частоте лидировали в возрастных группах 0-4 и 5-14 лет. А основной пик заболеваемости приходился на возраст 5-14 лет. Также отмечено увеличение показателя заболеваемости НХЛ с 1,2 на 100 тыс.детс.нас. в 2012 году до 1,6 на 100 тыс.детс.нас. в 2018 году.

При изучении характера распределения онкопедиатрических пациентов с НХЛ по степени распространенности злокачественного процесса согласно статистическим данным за 2012-2018 года, выявлено, что локализованные (ранние) формы (I-II стадии) обнаруживаются в 72,1-86% случаев, III стадия - в пределах 3,8-18,7%, и IV стадия выявляется у 11,3-19,6% больных.

С целью анализа причин неудовлетворительных результатов лечения по ранее принятым протоколам ретроспективно был анализирован 81 случай (контрольная группа) НХЛ у детей, получивших специальную терапию в ГУ «РОИЦ» за период 2012-2014гг. Результаты терапии НХЛ в контрольной группе ранее применявшимися схемами АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР к сожалению, оказались плачевными. Высокая частота нарушений ритма лечения, связанная с развитием грозных осложнений терапии НХЛ (80,2%), привела к резистентности опухоли к ХТ и продолженному росту, что в конечном итоге отразилось на доле выживших – лишь 24/81 (29,7%), а динамический показатель 1-годовой

выживаемости составил 77%, 2-летней – 28%, рубеж в 3 года преодолели лишь 13% пациентов, в то время как зарубежные коллеги заявляют об общей 5-летней выживаемости в 90% и более.

Полученные данные обосновали острую необходимость поиска новых подходов в терапии НХЛ у детей с разработкой алгоритма по профилактике и коррекции осложнений лекарственного лечения с учетом возможностей практического здравоохранения и экономических возможностей родственников онкопедиатрических пациентов. В связи с этим нами разработан и внедрен метод профилактики осложнений в виде ЭН на фоне химиотерапии НХЛ у детей. Суть метода заключалась в заборе кишечного содержимого до ХТ и после для качественного и количественного бактериологического исследования с определением чувствительности к антибактериальным средствам; при обнаружении дисбиотических изменений производился подбор индивидуальной антибактериальной терапии в сочетании с про- и пребиотиками и антимикотическими средствами. В случае выявления патологических штаммов и нормальных показателей бифидобактерий назначались антибактериальные средства на фоне противогрибкового лечения до начала ХТ. В случае выявления патогенной флоры с низким уровнем бифидобактерий или их отсутствием – назначались антибиотики в сочетании с противогрибковыми средствами на фоне про-и пребиотиков. С целью коррекции диареи на фоне ХТ при 1 ее степени назначались пробиотики, при 2 степени – антибиотики с пре- и пробиотиками, и при 3-4 степени – антибактериальная терапия сочеталась с пре- и пробиотиками, антимикотической, инфузионной терапией (Ксилат) с колониестимулирующими препаратами (Нейпомакс, Филгрим).

Анализ результатов лечения в подгруппе А выявил, что из 42 пациентов на момент окончания исследования погибли 22 (51,2%), и 20 (48,8%) детей остались живы. Среди осложнений в подгруппе А у погибших пациентов основными были диарея – 9 случаев из 22 пациентов, лейкемизация головного мозга – 5 из 22, и по 4 случая пришлось на лейкопению и динамическую кишечную непроходимость.

Однако, применение мероприятий по профилактике и коррекции энтеральных осложнений все же позволили улучшить результаты лечения НХЛ ранее применявшимися протоколами (АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР) и снизить число умерших пациентов с 70,3% в контрольной группе до 51,2% в подгруппе А, т.е. на 19,1%.

Также среди осложнений терапии НХЛ частота диареи в контрольной группе составляла 57/81 (70,3%), в то время как в подгруппе А - 17/42 (40,5%). Аналогичная тенденция по снижению показателей отмечается при анализе частоты случаев лейкемизации головного мозга: 23/81 (28,4%) в контрольной и 5/42 (12%) в подгруппе А (меньше на 16,4%).

Снижение частоты осложнений позволили вдвое снизить частоту нарушений ритма лечения – с 80,2% в контрольной группе до 40,4% в подгруппе А. В результате применения профилактических и коррекционных мер энтеральных осложнений в подгруппе А динамический показатель 1-годовой выживаемости составил 88%, 2-летней – 39%, рубеж в 3 года преодолели 27% пациентов. При сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе пациентов отмечены увеличение последних на 11-14%.

Полученные данные обнадеживали, однако требовали поиска более эффективных подходов в терапии НХЛ у детей для увеличения показателей выживаемости и доли излечившихся. В связи с этим, в следующей подглаве нами были рассмотрены результаты лечения детей основной подгруппы Б, которым применен современный протокол ВFMNHL90 в сочетании с разработанными нами мероприятиями по профилактике и коррекции энтеральных осложнений в виде диареи.

Анализ результатов лечения в подгруппе Б выявил, что из 43 пациентов на момент окончания исследования погибли 4 (11,6%) ребенка, и 39 (90,4%) детей живы. Повысилась доля выживших и снизилось число умерших пациентов с 70,3% в контрольной и 51,2% в подгруппе А, до 11,6% в подгруппе Б.

Частота энтеральных осложнений снизилась до 28%, по сравнению с контрольной и подгруппой А – 70,3 и 40,5%, соответственно. Также, мы отметили увеличение доли дисбиотических нарушений I степени (67-86%), и значительное снижение доли тяжелых нарушений кишечной микробиоты III-IV степени – по 4 (9,5%) случая лишь до начала ХТ. Данные результаты коррелируют с количеством эпизодов нарушения ритма лечения в данной подгруппе – 8 (16,8%). В итоге, в процессе и после завершения ХТ тяжелых дисбиотических нарушений не было отмечено вообще.

Подобную тенденцию мы также обнаружили по снижению показателей случаев лейкемизации головного мозга: 23/81 (28,4%) в контрольной, 5/42 (12%) в подгруппе А, и 2/43 (5%) в подгруппе Б. Все это способствовало снижению частоты нарушений ритма лечения (8 (18,6%) случаев), что напрямую повлияло на улучшение показателей выживаемости детей, получивших протокол BFMNHL90 с профилактикой и коррекцией энтеральных нарушений.

С целью сравнения отдаленных результатов лечения среди пациентов контрольной группы и подгрупп А и Б, был проведен анализ общей выживаемости по методу Каплан-Майера, который показал, что 3-летняя выживаемость в группах составила: в подгруппе А - 61,9%; в подгруппе Б - 92,9%; в контрольной группе - 38,9%. И 5-летняя выживаемость в группах составила: в подгруппе А – 53,8%; в подгруппе Б – 89,6%; в контрольной группе – 12,9%.

Завершающим этапом настоящей работы было изучение роли онкомаркера лактатдегидрогеназы в прогнозе, диагностике, мониторинге эффективности лечения и наблюдения у детей с НХЛ.

Мы обнаружили, что первоначальный уровень ЛДГ до начала терапии имел явную положительную зависимость со стадией заболевания – чем выше стадия, тем выше показатели ЛДГ. Так, показатели ЛДГ отражали не только наличие самого злокачественного процесса, но и степень его распространенности.

Для изучения роли ЛДГ в мониторинге эффективности различных протоколов в терапии НХЛ был проведен сравнительный анализ показателей

уровня ЛДГ в подгруппах А и Б – до лечения, 2 забора в процессе ХТ (после 2 и 4 курсов), и через 3 месяца после окончания терапии. Динамика снижения уровня ЛДГ была более выражена в подгруппе Б, что указывало на более высокую эффективность протокола ВFMNHL90. Так, если исходные показатели ЛДГ до лечения в обеих подгруппах (А и Б) были практически равны – 1602,5ЕД/л в подгруппе А и 1420ЕД/л в подгруппе Б, то по завершению ХТ они были в 3 раза ниже в подгруппе Б (926,7ЕД/л против 318,2 ЕД/л) по сравнению с подгруппой А.

Корреляционный анализ выявил наличие прямых связей между показателями ЛДГ и размером первичной опухоли, стадией заболевания, и степенью ЭН в виде диареи; и обратных связей с количеством ББ и показателями выживаемости.

Полученные данные подтвердили важную роль исследования ЛДГ у пациентов с НХЛ как дополнительного эффективного инструмента в диагностике, прогнозе, мониторинге эффективности лечения и наблюдения за данной категорией больных, что может служить предпосылкой для внедрения его к применению в практической работе онкологических учреждений нашей республики.

ВЫВОДЫ

1. В РТ отмечено увеличение заболеваемости НХЛ у детей с 1,2 на 100 тыс. детского населения в 2012 году до 1,6 на 100 тыс населения детского возраста в 2018 году. Результаты ретроспективного анализа лечения НХЛ у детей по ранее утвержденным протоколам выявили, что 80,2% больных получали лечение с нарушением ритма в связи с грозными осложнениями, способствующие резистентности опухоли к ПХТ, продолженному росту и низким показателям выживаемости - из 81 пациента выжили лишь 21 (29,7%). Показатель 1-годовой выживаемости составил 77%, 2-летней – 28%, 3-х летней- 13% пациентов.

2. Разработан алгоритм по профилактике и коррекции энтеральной недостаточности у детей с НХЛ. Внедрение данного алгоритма позволила улучшить результаты лечения НХЛ и снизить частоту энтеральных осложнений до 28% в подгруппе В, по сравнению с контрольной и подгруппой А – 70,3 и 40,5%, соответственно. Снижение частоты осложнений позволили вдвое снизить частоту нарушений ритма лечения с 80,2% в контрольной группе до 40,4% в подгруппе А и до 18,6% случаев в подгруппе В.

3. Полученные результаты лечения НХЛ у детей с использованием протокола ВFMNHL90 в подгруппе Б позволили достичь длительную ремиссию заболевания у 37(86%), снизить число умерших пациентов с 70,3% в контрольной и 51,2% в подгруппе А, до 11,6% в подгруппе Б и в разы повысить долю выживших. Динамический показатель 1-годовой выживаемости составил 97%, 2-летней – 53%, рубеж в 3 года преодолели 49% пациентов.

4. Корреляционный анализ выявил наличие прямых связей между показателями ЛДГ и размером первичной опухоли, стадией заболевания, и степенью ЭН в виде диареи; и обратных связей с количеством ББ и показателями выживаемости. Уровень ЛДГ до лечения имел выраженную положительную корреляционную связь с уровнем ЛДГ после лечения (0,66), размером первичной опухоли (0,45), стадией заболевания (0,46), а также со степенью диареи до и после лечения и отрицательную связь с количеством ББ в конце лечения (-0,29) и выживаемостью (-0,23). Процент снижения ЛДГ положительную связь с

показателями общей выживаемости (0,56). Полученные данные подтвердили важную роль исследования ЛДГ у пациентов с НХЛ как дополнительного эффективного инструмента в диагностике, прогнозе, мониторинге эффективности лечения и наблюдения за данной категорией больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом выявленных высоких показателей осложнений ХТ в виде энтеральной недостаточности, и, как следствие, высокой летальности в контрольной группе больных, необходимо использовать современные протоколы лечения НХЛ (BFMNHL-90) с профилактикой и коррекцией энтеральных осложнений.

2. С целью профилактики и патогенетической коррекции энтеральных осложнений рекомендуется проведение бактериологического исследования кала с определением чувствительности к антибактериальным средствам до, в процессе и после лечения НХЛ на фоне приема противогрибковой терапии, пре- и пробиотиков.

3. Включить исследование уровня ЛДГ в перечень рутинных мероприятий при НХЛ с целью диагностики, определения распространенности и прогноза заболевания, мониторинга эффективности терапии и наблюдения после лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алескерова Г.А. Результаты лечения детей со зрелой В-клеточной лимфомой / Г.А. Алескерова, Р.С. Исмаилзаде, Н.А. Ахадова // Онкопедиатрия. – 2016. – Т.3, №2. – С. 139.
2. Анализ заболеваемости НХЛ у детей по данной детского отделения ГУ РОНЦ МЗ и СЗН РТ 2009-2014гг. / С.Р. Расулов [и др.] // Журнал Здравоохранения. – 2015. - №0514-2415. - С. 60-62.
3. Белогурова М.Б. Детская онкология в Санкт-Петербурге: достижения и перспективы развития / М.Б. Белогурова, Э.Г. Бойченко, С.А. Кулева // Педиатр. – 2015. - Т. 6, №4. – С. 5-12.
4. Бондаренко В.М. Классификация дисбиотических нарушений толстого кишечника / В.М. Бондаренко, Б.В. Боев, Е.А. Лыкова // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - №1. - С. 66-68.
5. Буеверов А.О. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости приема гепатотоксичных препаратов / А.О. Буеверов // . – 2009. – Т. 2. – С. 40-42.
6. Булиева Н.Б. Влияние оппортунистических инфекций дыхательной системы на течение и прогноз лимфопролиферативных заболеваний у больных, проживающих в условиях Севера / Н.Б. Булиева //Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – №1. - С. 25.
7. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз / А.С. Фёдорова [и др.] // Онкогематология. – 2018. - Т.13, № 2. - С. 9-20.
8. Вероятность развития инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами / К.С. Тандилова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. - Т.65, №S1. - С. 47-48.

9. Возбудители сепсиса у иммунокомпромитированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности / Л.Л. Сперанская [и др.] // Гематол. и трансфузиол. - 2007. - Т.52, № 1. - С. 14.
10. Возможности и проблемы современной терапии неходжкинских лимфом у детей и подростков /Е.В. Самочатова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. - Т.90, №4. – С. 37-43.
11. Возможность редукции химиотерапии при поздних стадиях лимфомы Беркита у детей / Т.Т. Валиев [и др.] // Онкопедиатрия. – 2015. – Т.2, №3. – С. 35-43.
12. Долгосрочные результаты VFM-ориентированной стратегии лечения детей и подростков с лимфобластными лимфомами / С.С. Куликова [и др.] // Онкогематология. – 2010. - №2. - С. 13-19.
13. Достижения и перспективы в лечении неходжкинских лимфом у детей, подростков и молодых взрослых / Т.Т. Валиев [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т.5, №2. - С. 115-122.
14. Желудкова О.Г. Клинические проявления онкологических заболеваний у детей: практические рекомендации / под ред. В.Г. Поляков, М.Ю. Рыков – СПб: Типография Михайла Фурсова, 2017. - 52с.
15. Зикрияходжаев, Д.З. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в Республике Таджикистан в 2005-2009гг. / Д.З. Зикрияходжаев, Н.Ф. Салимов // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. - Душанбе. – 2010. - С. 27.
16. Зубкова Е.В. Анализ причин летальности при неходжкинских лимфомах в отделении химиотерапии опухолей Иркутского областного онкологического диспансера в 2011-2013 гг. / Е.В. Зубкова, В.В. Дворниченко, Т.Л. Манькова // Acta Biomedica Scientifica. – 2014. - №5(99). - С. 13-16.
17. Зырина Г.В. Неврологические осложнения химиотерапии острого лейкоза / Г.В. Зырина // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т.11, №2. – С. 20.

18. Зырина Г.В. Поражение нервной системы при химиотерапии острого лейкоза и неходжкинских лимфом / Г.В. Зырина // Клиническая медицина. – 2012. – Т.90, №6. - С. 73-75.
19. Исмоилов К.И. Значение метаболической терапии в комплексном лечении при лимфобластном лейкозе / К.И. Исмоилов // Здоровоохранение Таджикистана. - 2008. - №2. - С. 24-28.
20. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2020. – илл. – 252 с.
21. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры / Н.Ю. Каширская // РМЖ. – 2015. - №13-14. - С. 8-13; 572-575.
22. Кешишян Е.С. Особенности формирования микрофлоры кишечника у детей первого года жизни: новый пробиотик линекс и детские показания к применению / Е.С. Кешишян, Е.К. Бердникова // Практика педиатрии. – 2013. - №4. - С. 51-55.
23. Ключагина Ю.И. Цитогенетические особенности неходжкинских лимфом у детей / Ю.И. Ключагина // Смоленский медицинский альманах. – 2016. - № 1. – С. 118-120.
24. Корниенко Е.А. Проблемные вопросы коррекции кишечного биоценоза у детей / Е.А. Корниенко // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т.4, №1. - С. 34-49.
25. Королюк А.М. Пробиотики и пробиотические продукты функционального питания: требования к качеству и практическое применение / А.М. Королюк // Вестник. - 2002. - №2. - С. 8-11.
26. Костюкевич О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция / О.И. Костюкевич // Русский медицинский журнал. – 2007. - Т.15, №28. - С. 21-36.

27. Кузнецова Е.И. Индивидуальный сравнительный анализ ЭЭГ детей с лимфоидными опухолями в оценке нейротоксичности / Е.И. Кузнецов, Н.Л. Горбачевская // Онкопедиатрия. – 2017. – Т.4, №1. - С. 74-81.
28. Липай Н.В. Тромботические осложнения у детей с неходжкинскими лимфомами / Н.В. Липай, А.С. Фёдорова, В.В. Дмитриев // Онкогематология. – 2013. – Т.8(2). – С. 41–6.
29. Малкоч А.В. Значение пребиотиков для функционирования кишечной микрофлоры, клинический опыт применения препарата Дюфалак (лактолоза) / А.В. Малкоч, С.В. Бельмер // Детская гастроэнтерология. - 2006. - №5. - С. 2-7.
30. Манчук В.Т. Особенности прогнозирования возникновения инфекционных осложнений после проведения химиотерапии у больных острыми лейкозами / В.Т. Манчук, О.В. Смирнова // Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14. – С. 14-25.
31. Моор Ю.В. Комплексный подход к вопросам обеспечения компонентами крови / Ю.В. Моор, Т.И. Поспелова, К.В. Хальзов // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т.59. – С. 111-134.
32. Морозова О.В. Результаты лечения неходжкинских лимфом у детей на пленарном заседании «Интенсификация программ терапии и качество жизни больных злокачественными лимфомами» / О.В. Морозова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т.1, №1. - С. 89.
33. Морфофункциональное состояние желудка у больных гемобластозами в постцитостатический период клинико-гематологической ремиссии / Г.С. Солдатова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. - №7(155). - С. 86-90.
34. Неблагоприятный исход мукомикоза у пациента с неходжкинской лимфомой / Е.А. Михайлова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. - №3. - С. 72-76.
35. Опыт цитогенетических исследований при неходжкинских лимфомах у детей / Т.Т. Валиев [и др.] // Онкопедиатрия. – 2016. – Т.3, №2. - С. 125-132.

36. Особенности развития анемического синдрома у детей с острым лимфобластным лейкозом / Е.Д. Теплякова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т.19, №2. – С. 57-59.
37. Оценка диастолической функции миокарда и кислородтранспортной функции крови у детей с острыми лимфобластными лейкозами на этапах проведения полихимиотерапии / Теплякова Е.Д. [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №3. - С. 39-45.
38. Первичные экстранодальные неходжкинские лимфомы у детей / Т.Т. Валиев [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т.4, №4. - С. 334-339.
39. Плотникова Е.Ю. Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диарее / Е.Ю. Плотникова, Ю.У. Захарова // Журнал Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т.4, №2. - С. 17-19.
40. Поп В.П. Сопроводительная терапия при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и традиционные методы, и новые подходы // В.П. Поп, О.А. Рукавицын // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т.10(4). – С. 501 -13.
41. Постнова И.В. Состояние микрофлоры полости рта больных злокачественными неходжкинскими лимфомами / И.В. Постнова, Т.В. Мурзова, С.В. Рябов // Образовательный вестник «Сознание». – 2012. - Т.14, №11. - С. 341-342.
42. Рукавицина О.А. Гематология: национальное руководство / Под ред. О.А. Рукавицина. М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2015. - 776 с.
43. Руководство по ранней диагностике рака. - Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2017. – 48 с.
44. Рыков М.Ю. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика / М.Ю. Рыков, Д.Д. Севрюков, А.С. Вилкова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т.16, №5. – С.370-382.

45. Сакаева Д.Д. Нейтропения при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей и методы их коррекции / Д.Д. Сакаева // Гематол. и трансфузиол. - 2003. - Т.48, №5. - С. 5-8.
46. Самочатова Е.В. Лечение неходжкинских лимфом и острого лейкоза из зрелых В-клеток у детей и подростков по данным региональных российских клиник / Е.В. Самочатова, Л.Н. Шелихова // Онкогематология. – 2011. - №1. - С. 30-35.
47. Современная риск-направленная стратегия в лечении неходжкинских лимфом у детей / Т.Т. Валиев [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т.57, №. Приложение.160.
48. Современные аспекты диагностики и лечения осложненных форм неходжкинских лимфом тонкой и толстой кишки / О.А. Малихова [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т.8, №2. – С. 191-200.
49. Таргетная терапия в лечении злокачественных опухолей у детей: опыт научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии / Т.Т. Валиев [и др.] // Современная онкология. – 2017. – Т.19, №2. - С. 54-60.
50. Теплякова Е.Д. Маркеры повреждения миокарда на этапах полихимиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом / Е.Д. Теплякова // Медицинский альманах. – 2012. – №. 4. – С. 73-76.
51. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом / В.В. Дмитриев [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2017. – Т.3, №3. – С. 365–375.
52. Урмаева М.М. Инфекционные осложнения у детей с гемобластозами / М.М. Урмаева, Т.А. Митюшкина, А.М. Тимаков // Гематол. и трансфузиол. - 1999. - Т.44, №1. - С. 38-39.
53. Успехи в терапии высоко агрессивных неходжкинских лимфом детского возраста / Т.Т. Валиев [и др.] // Гематология и трансфузиология – 2019. – Т. 57, №3. (Приложение). – С. 35.

54. Хусейнов З.Х. Коррекция нутритивной недостаточности с острым лимфобластным лейкозом у детей / З.Х. Хусейнов // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. Душанбе. - 2012. - №3. - С. 70-73.
55. Цейтлин Г.Ц. Новые возможности диагностики и лечения дисбиотических нарушений кишечника у детей / Г.Ц. Цейтлин, А.Ю. Вашура, М.В. Коновалова // Детская гастроэнтерология и нутрициология. – 2013. - Т.2, №20. - С. 1124-1125.
56. Чернышова А.С. Коррекция дислипидемии у больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими злокачественными лимфомами на курсах полихимиотерапии / А.С. Чернышова, Л.Е. Панин, Ф.В. Тузиков // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т.34, №6. – С. 42-46.
57. Чешик А.А. Анализ заболеваемости лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами в Республике Беларусь / А.А. Чешик // Человек и его здоровье. – 2017. - №2. - С. 11-16.
58. A systematic literature review of the economic implications of chemotherapy-induced diarrhea and its impact on quality of life / R. Tarricone [et al.] // A. Crit Rev Oncol Hematol. – 2016. – №99. – P. 37-48.
59. Air pollution exposure at the residence and risk of childhood cancers in Denmark: A nationwide register-based case-control study / U.A. Hvidtfeldt [et al.] // EClinicalMedicine. – 2020. - №28. – P.100569.
60. Al-Saadoon E.A. Serum Lactate Dehydrogenase (LDH) Activity in Children with Malignant Diseases / E.A. Al-Saadoon, L.M. Al-Naama, J.K. Hassan // Bahrain Medical Bulletin. – 2013. - №25(2). – P. 1–7.
61. Armitage J.O. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project / J.O. Armitage, D.D. Weisenburger // J Clin Oncol. – 1998. - №16(8). – P. 2780-95.
62. Arnold S.F. Chapter 130: NonHodgkin's Lymphomas. Holland-Frei Cancer Medicine / S.F. Arnold, M.N. Lee. - 5th. Hamilton, Ont: B.C. Decker. 2020. SBN 1-55009-113-1.

63. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, statins and risk of non-Hodgkin lymphoma / M. Liebow [et al.] // *Int J Cancer*. – 2021. - №149(3). – P. 535-545.
64. Augoff K. Lactate dehydrogenase 5: an old friend and a new hope in the war on cancer / K. Augoff, A. Hryniewicz-Jankowska, R. Tabola // *Cancer Lett*. – 2015. - №358(1). – P. 1-7.
65. Averill L. Collaborative study on children with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in China / L. Averill, G. Acikgoz // *Ultrasound CT MR*. – 2013. - №34(6). – P. 578-599.
66. Canadian Cancer Statistics at a Glance / L.F. Ellison [et al] // *Shildhood Cancer. SMAJ*. – 2009. - №170(4). – P. 422-424.
67. Cancer Nordic Registries - an overview of their procedures and data comparability / E. Pukkala [et al.] // *Acta Oncol*. – 2018. – Vol.57, N4. – P.440-455.
68. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments / R.M. McQuade [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2016. - №3. – P. 414.
69. Childhood cancer incidence in Australia, 1983-2006 / P.D. Baade [et al.] // *Br J Cancer*. – 2010. – V.102, N3. – P.620-626.
70. Clinical Characteristics and Risk Factors of Nosocomial Infection in 472 Patients with Non-Hodgkin Lymphoma / X.H. Du [et al.] // *Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2021. - №29(3). – P. 751-756.
71. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Pediatric Patients with Non-Hodgkin Lymphoma in East Asia/ J.K. Suh [et al.] // *Cancer Res Treat*. - 2020. - №52(2). – P. 359-368.
72. Colombo R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies / R. Colombo, P. Gallipoli, R. Castelli // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. – 2014. - №14(6). – P. 441–450.
73. Current Status of the Epidemiologic Evidence Linking Polychlorinated Biphenyls and Non-Hodgkin Lymphoma, and the Role of Immune Dysregulation / S. Kramer [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. - 2012. - P. 1067.

74. Dang C.V. Links between metabolism and cancer / C.V. Dang // *Genes Dev.* – 2012. - №26(9). – P. 877-90.
75. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma / C.H. Han, T.T. Batchelor // *Cancer.* – 2017. - №123(22). – P. 4314-4324.
76. Diaz R. Distinct diarrhea profiles during outpatient chemotherapy / R. Diaz // *Support Care Cancer.* – 2021. - №29(5). – P. 2363-2373.
77. Elevated Lactate Dehydrogenase Levels Display a Poor Prognostic Factor for Non-Hodgkin's Lymphoma in Intensive Care Unit: An Analysis of the MIMIC-III Database Combined With External Validation / J. Qi [et al.] // *Front Oncol.* – 2021. - №11. – P.753712.
78. Elevated Serum Lactate in Patients with Lymphoma: It Is Not Always Infection / G.J. Ruan [et al.] // *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* – 2021. - №5(2). – P. 423-430.
79. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the evaluation of suspected lymphoma / D.P. Steinfert [et al.] // *J Thorac Oncol.* – 2010. - №5(6). – P. 804-809.
80. Engl N. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project / N. Engl // *N Engl J Med.* – 1993. - №329(14). – P. 987-994.
81. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis / J.F. Timp [et al.] // *Blood.* – 2013. - №122(10). – P. 1712–1723.
82. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma / K.C. Thandra [et al.] // *Med Sci (Basel).* – 2021. - №9(1). – P. 5.
83. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) / H.J. Schmoll [et al.] // *European Germ Cell Cancer Consensus Group. Ann Oncol.* – 2004. - №15(9). – P. 1377-1399.
84. Feng Y. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy / Y. Feng M., Eriksson // *Cancer Med.* – 2018. - №7. – P. 6124–6136.

85. Feron O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells / O. Feron // *Radiother Oncol.* – 2009. - №92(3). – P. 329-33.
86. Ferraris A.M. Serum lactic dehydrogenase as a prognostic tool for non-Hodgkin lymphomas / A.M. Ferraris, P. Giuntini, G.F. Gaetani // *Blood.* – 1979. - №54(4). – P. 928-32.
87. Hou J.Y. Henoch-schönlein purpura and elevated hepatitis C virus antibody in a girl with nasopharyngeal diffuse large B-cell lymphoma / J.Y. Hou, H.C. Liu, D.C. Liang // *Pediatr Neonatol.* – 2011. - №52(6). – P. 349-52.
88. Incidence and geographic distribution of endemic Burkitt lymphoma in northern Uganda revisited Ogwang M.D. / M.D. Ogwang [et al.] // *Int J Cancer.* – 2008. - №123(11). – P. 2658-63.
89. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma / X. Zhou [et al.] // *Am J Med.* – 2010. - №123(10). – P. 935-41.
90. Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and the Surveillance, Epidemiology and End Results, USA / M.K. Georgakis [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2016. - №27(11). – P. 1381-1394.
91. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network / A. Smith [et al.] // *Br J Cancer.* – 2011. - №105(11). – P. 1684-92.
92. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. HAEMACARE Working Group / M. Sant [et al.] // *Blood.* – 2010. - №116(19). – P. 3724-34.
93. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma / K.M. Sanfilippo [et al.] // *Thromb Res.* – 2016. - №143(1). – P. 86–90.
94. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: results from a prospective cohort study with Asian population / L.C. Park [et al.] // *Thromb Res.* – 2012. - №130(3). – P. e6-e12.

95. Infectious complications in children treated for hodgkin and non-hodgkin lymphomas in polish pediatric leukemia/lymphoma study group: incidence, epidemiology and etiology / O. Zajac-Spychala [et al.] // *Leuk Lymphoma*. – 2019. - №60(1). – P. 124-132.
96. Influence of Rurality, Race, and Ethnicity on Non-Hodgkin Lymphoma Incidence / D. Blansky [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. – 2020. - №20(10). – P. 668-676.
97. Inhibition of microRNA-15 protects H9c2 cells against CVB3-induced myocardial injury by targeting NLRX1 to regulate the NLRP3 inflammasome / R. Tong [et al.] // *Cell Mol Biol Lett*. – 2020. - №25. – P. 6.
98. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study / E. Steliarova-Foucher [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2017. - №18(6). – P. 719-731.
99. Kaatsch P. German Childhood Cancer Registry - Report 2012 (1980-2012) / P. Kaatsch, C. Spix // Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2013. – 118 p.
100. Kadowaki S. Chemotherapy-induced stomatitis and diarrhea / S. Kadowaki, K. Yamaguchi // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2011. - №38(11). – P. 1761-6.
101. Kaduvettil G. Risk-based management strategy and outcomes of tumor lysis syndrome in children with leukemia / lymphoma: an analysis from limited resources / G. Kaduvettil, Sh. Gopakumar, J. Sitharam // *Pediatr Cancer Blood*. – 2018. - №65(12). – P. 27401.
102. Kim J.W. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect / J.W. Kim, C.V. Dang // *Cancer Res*. – 2006. - №66(18). – P. 8927-30.
103. Koff J.L. Characterizing Autoimmune Disease-associated Diffuse Large B-cell Lymphoma in a SEER-Medicare Cohort / J.L. Koff, A. Rai, C.R. Flowers // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. – 2018. - №18(2). – P. e115-e121.

104. Kopperschläger G. Methods for the separation of lactate dehydrogenases and clinical significance of the enzyme / G. Kopperschläger, J. Kirchberger // *J Chromatogr B Biomed.* – 1996. - №684(1-2). – P. 25-49.
105. Lactate dehydrogenase B is associated with the response to neoadjuvant chemotherapy in oral squamous cell carcinoma / W. Sun [et al.] // *PLoS One.* – 2015. - №10(5). – P. e0125976.
106. Lactate in the Regulation of Tumor Microenvironment and Therapeutic Approaches / K.G. de la Cruz-López [et al.] // *J. Front Oncol.* – 2019. - №9. – P. 1143.
107. Lactate is a mediator of metabolic cooperation between stromal carcinoma associated fibroblasts and glycolytic tumor cells in the tumor microenvironment / Y.I. Rattigan [et al.] // *Exp Cell Res.* – 2012. - №318(4). – P. 326-35.
108. Lactobacillus Kefiri LKF01 (Kefibios®) for Prevention of Diarrhoea in Cancer Patients Treated with Chemotherapy: A Prospective Study / M. Ghidini [et al.] // *Nutrients.* – 2021. - №13(2). – P. 385.
109. Lisa G. Outcomes for adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma who received a dose-adjusted dose of EPOCH-R / G. Lisa, T. Roth // *Haematol.* – 2017. - №179(5). – P. 739-747.
110. Long-acting octreotide as secondary prevention of chemotherapy-induced diarrhea: proof of concept / B. Van Den Heuvel [et al.] // *Minerva Chir.* – 2016. – P. 26771252.
111. Long-term fatigue in survivors of non-Hodgkin lymphoma: The Lymphoma Study Association SIMONAL cross-sectional study / N. Mounier [et al.] // *Cancer.* – 2019. – V.125, N13. – P.2291-2299.
112. Lower-Dose Zinc for Childhood Diarrhea - A Randomized, Multicenter Trial / U. Dhingra [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. - №383(13). – P.1231-1241.
113. Management of Non-Hodgkin Lymphoma: ICMR Consensus Document/ N. Thacker [et al.] // *Indian J Pediatr.* – 2017. - №84(5). – P. 382-392.
114. Merrill R.M. Ecological Evidence for Lower Risk of Lymphoma with Greater Exposure to Sunlight and Higher Altitude / R.M. Merrill, A.M. Frutos // *High Alt Med Biol.* – 2020. - №21(1). – P. 37-44.

115. Metabolic imaging: a link between lactate dehydrogenase A, lactate, and tumor phenotype / I. Serganova [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2011. – №17(19). – P. 6250-6261.
116. Mythili S. Diagnostic markers of acute myocardial infarction / S. Mythili // *Malathi NBiomed Rep.* – 2015. - №3(6). – P. 743-748.
117. National Cancer Research Institute Lymphoma Clinical Studies Group. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial / G.M. Mead [et al.] // *Blood.* – 2008. - №112(6). – P. 2248-2260.
118. Occupational insecticide exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma: A pooled case-control study from the InterLymph Consortium / A.J. De Roos [et al.] // *Int J Cancer.* – 2021. - №149(10). – P. 1768-1786.
119. Olszewski A.J. Time to treatment is an independent prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphomas / A.J. Olszewski, T. Ollila, J.L. Reagan // *Br J Haematol.* – 2018. - №181(4). – P. 495-504.
120. Outcome of advanced stage (III/IV) intermediate-risk patients with mature B-NHL using rituximab plus FAB group B4 chemotherapy: A Children's Oncology Group report / S. Goldman [et al.] // *Brit J Haematol.* – 2012. - №159. – P. 24.
121. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R / L. Giulino-Roth [et al.] // *Br J Haematol.* – 2017. - №179(5). – P. 739-747.
122. Pai V. Octreotide acetate is efficacious and safe in children for treating diarrhea due to chemotherapy but not acute graft versus host disease / V. Pai, K. Porter, M. Ranalli // *Pediatr Blood Cancer.* – 2011. - №56(1). – P. 45-49.
123. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / E.S. Jaffe [et al.]. - Lyon, 2021. – 181 p.
124. Pérez C. Probiotics for the treating acute diarrhea and preventing antibiotic-associated diarrhea in children / C. Pérez // *Nutr Hosp.* – 2015. - №31(1). – P. 64-67.

125. Pérez-Tomás R. Lactate in the Tumor Microenvironment: An Essential Molecule in Cancer Progression and Treatment \ R. Pérez-Tomás, I. Pérez-Guillén // *Cancers* (Basel). – 2020. - №12(11). – P. 3244.
126. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma / Y. Zhang [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2008. - №167(11). – P. 1321-1331.
127. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis / M. Eriksson [et al.] // *Int J Cancer.* – 2008. - №123(7). – P. 1657-1663.
128. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma / L.H. Sehn [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2020. - №38(2). – P. 155-165.
129. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies / L.A. Anderson [et al.] // *Int J Cancer.* – 2019. - №125(2). – P. 398-405.
130. Pre-and Post-Transplant Serum Lactate Dehydrogenase Levels as a Predictive Marker for Patient Survival and Engraftment in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients / E. Roshandel [et al.] // *Rep Biochem Mol Biol.* – 2021. - №10(2). – P. 204-215.
131. Predictive factors for central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: significance of very high serum LDH concentrations / N. Tomita [et al.] // *Leuk Lymphoma.* – 2000. - №38(3-4). – P. 335-43.
132. Prensner J.R. Systematic, evidence-based discovery of biomarkers at the NCI / J.R. Prensner, A.M. Chinnaiyan, S. Srivastava // *Clin Exp Metastasis.* – 2012. - №29(7). – P. 645-52.
133. Pre-treatment serum lactate dehydrogenase level is an important prognostic factor in high-grade extremity osteosarcoma / E. González-Billalabeitia [et al.] // *Clin Transl Oncol.* – 2009. - №11(7). – P. 479-83.
134. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer / D. Wei [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. - №8(8). - CD008831.

135. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis / D. Lu [et al.] // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2019. - №28(4). – P. 701-710.
136. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in malignant lymphoma / R.J. Schneider [et al.] // *Cancer.* – 1980. - №46(1). – P. 139-43.
137. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients with breast cancer: a meta-analysis / D. Liu [et al.] // *Cancer Manag Res.* – 2019. - №11. – P. 3611-3619.
138. Prophylactic antibiotic treatment with TMP-SMX decreased the incidence of interstitial pneumonia in patients with B-cell lymphoma on chemotherapy / C. Li [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020. - №20(1). – P. 742.
139. Purnamasidhi C.A.W. Association between Lactate Dehydrogenase Levels to the Response of Non-Hodgkin Lymphoma in Elderly Patients Who Treated with First-Line Chemotherapy in Sanglah General Hospital / C.A.W. Purnamasidhi, K. Suega, I.M. Bakta // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2019. - №7(12). – P. 1984-1986.
140. Randomized phase III trial exploring the use of long-acting release octreotide in the prevention of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: the LARCID trial / P.M. Hoff [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2014. - №32(10). – P.1006-1011.
141. Recommendation for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification / B.D. Cheson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. - №32. – P. 27.
142. Reiter A. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents / A. Reiter // *Klin Padiatr.* – 2013. - №225(1). – P. 87-93.
143. Role of octreotide in post chemotherapy and/or radiotherapy diarrhea: prophylaxis or therapy? / J.X. Sun, N. Yang // *Asia Pac J Clin Oncol.* – 2014. - №10(2). – P. 108-113.
144. Salari P. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea / P. Salari, S. Nikfar, M. Abdollahi // *Inflamm Allergy Drug Targets.* – 2012. - №11(1). – P. 3-14.

145. Sapkota S. Non-Hodgkin Lymphoma / S. Sapkota, H. Shaikh // In: StatPearls. - StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 32644754.
146. Schwartz M.K. Lactic dehydrogenase. An old enzyme reborn as a cancer marker? / M.K. Schwartz // Am J Clin Pathol. – 1991. - №96(4). – P. 441-443.
147. Science and health for all children with cancer / C.G. Lam [et al.] // Science. – 2019. - №363(6432). – P. 1182-1186.
148. SEER Cancer Statistics Rewview 1975–2010 / N. Howlader [et al.] // National Cancer Institute; Bethesda, 2013.
149. Serum lactate dehydrogenase (LDH) as a tumor marker in Ewing's sarcoma / G. Bacci [et al.] // Tumori. – 1988. - №74(6) - P. 649-55.
150. Shin Y.S. Current management of testicular cancer / Y.S. Shin, H.J. Kim // Korean J Urol. – 2013. - №54(1). – P. 2-10.
151. Solal-Celigny P. A retrospective study on the management of patients with rituximad refractory follicular lymphoma / P. Solal-Celigny, P. Leconte, A. Bardet // Br J Haematol. – 2018. - №2. – P. 217-23.
152. Surveillance of infections acquired in the health sector by “watchful microorganisms”: preliminary results / A. Santino [et al.] // Ann Ig. - 2019. - №31(5). – P. 414-422.
153. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy - or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications / Y. Touchefeu [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2014. - №40(5). – P. 409-21.
154. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications / E. Campo [et al.] // Blood. – 2011. - №117 (19). – P. 5019–5032.
155. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S.H. Swerdlow [et al.] // Blood. – 2016. - №127(20). – P. 2375–90.

156. The metabolic interactions between tumor cells and tumor-associated stroma (TAS) in prostatic cancer / A. Giatromanolaki [et al.] // *Cancer Biol Ther.* – 2012. - №13(13). – P. 1284-9.
157. The relationship between physical activity and lymphoma: a systematic review and meta-analysis / G.A. Davies [et al.] *BMC Cancer.* – 2020. - №20(1). – P. 962.
158. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice / A. Forkasiewicz [et al.] // *Cell Mol Biol Lett.* – 2020. - №25. – P. 35.
159. The utility of lactate dehydrogenase in the follow up of patients with diffuse large B-cell lymphoma / B.M. William [et al.] // *Rev Bras Hematol Hemoter.* – 2013. - №35(3). – P. 189–191.
160. Therapeutic options in patients with lymphoma and severe liver dysfunction / I.M. Ghobrial [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2004. - №79(2). – P. 169-75.
161. Thomsen M. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis / M. Thomsen, L. Vitetta // *Integr Cancer Ther.* – 2018. – №17(4). – P. 1027-1047.
162. Thorp B. Atrial fibrillation as a complication of ibrutinib therapy: clinical features and challenges of management / B. Thorp, X. Badoux // *Leuk Lymphoma.* - 2018. - №59(2). – P. 311-320.
163. Tilly H. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up., ESMO Guidelines Working Group / H. Tilly, M. Dreyling // *Ann Oncol.* – 2009. - №20. – P. 110-2.
164. Treating Childhood Cancer in Low- and Middle-Income Countries / S. Gupta [et al.] // In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3).* - Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015. - Nov 1. Chapter 7. PMID: 26913338.
165. Treatment of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma in a low-income country / M.L. Moleti [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* – 2011. - №56(4). – P. 560-7.

166. Treatment-resistant severe capecitabine-induced diarrhoea resolved with oral budesonide / J. Shumar [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2019. - №12(11). – P. e231544.
167. Trends in pediatric lymphoma incidence by global region, age and sex from 1988-2012 / G.Y.C. Chun [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2021. - №73. – P. 101965.
168. Union for China Leukemia Investigators of the Chinese Society of Clinical Oncology; Union for China Lymphoma Investigators of the Chinese Society of Clinical Oncology. Burden of lymphoma in China, 2006-2016: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2016 / W. Liu [et al.] // *J Hematol Oncol.* – 2019. - №12(1). – P. 115.
169. Urbańska K. Unappreciated Role of LDHA and LDHB to Control Apoptosis and Autophagy in Tumor Cells / K. Urbańska, A. Orzechowski // *Int J Mol Sci.* – 2019. - №20(9). – P. 2085.
170. Urinary lactate dehydrogenase isoenzyme analysis in adult population / T. Sun [et al.] // *Ann Clin Lab Sci.* – 1985. - 15(1). – P. 32-8.
171. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors / E. Liu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. - №382(6). – P. 545-553.
172. Using microbiological data analysis to combat antibiotic resistance of *Klebsiella Pneumoniae* / F. Georgios [et al.] // *Stud Health Technol Inform.* – 2019. - №262. – P. 180-183.
173. Validation of a model to identify young patients for lymph node biopsy / G.B. Slap [et al.] // *JAMA.* – 1986. - №255(20). – P. 2768-2773.
174. Venous thromboembolism and adolescent and young adult oncology inpatients in US children's hospitals, 2001 to 2008 / S.H. O'Brien [et al.] // *J Pediatr.* – 2011. - №159(1). – P. 133–137.
175. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014 Lyman / G.H. Lyman [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. - №33(6). – P. 654–6.
176. Voriconazole Antifungal Prophylaxis in Children with Malignancies: A Nationwide Study / Z.D. Pana [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2018. - №40(1). – P. 22-26.

177. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon / S.H. Swerdlow [et al.]. - IARC Press, 2008. – 439 p.
178. WHO Global Initiative for Childhood Cancer: An Overview. - Geneva: World Health Organization; 2020. – 22 p.