

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**На правах рукописи**

**Рябова Евгения Анатольевна**

**ИЗМЕНЕНИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ЛИМФОМАМИ  
В ДИНАМИКЕ**

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., профессор Настаушева Т. Л.

ВОРОНЕЖ - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОМАХ (ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА И НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ).....	10
1.1. Характеристика лимфом у детей.....	10
1.2. Лечение лимфом у детей.....	18
1.3. Характер поражения почек при лимфомах (лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах).....	23
1.4. Повреждение почек как осложнение интенсивной терапии лимфом.....	28
1.5. Цистатин С и интерлейкин-18 – маркеры повреждения почек..	35
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Общая характеристика больных.....	40
2.2. Методы исследования.....	46
2.3. Статистический анализ.....	50
Глава 3. ПОКАЗАТЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ЛИМФОМАМИ В ДИНАМИКЕ.....	52
3.1. Уровень креатинина, мочевины и функции почек у детей с лимфомами в динамике.....	52
3.2. Мочевой синдром у больных лимфомами в динамике.....	64
3.3. Суточная экскреция солей, артериальная гипертензия, изменения по данным УЗИ почек у больных лимфомами в динамике.	74
Глава 4. НОВЫЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОМАХ У ДЕТЕЙ.....	78
4.1. Цистатин С у детей с лимфомами в динамике.....	78
4.2. Интерлейкин - 18 у детей с лимфомами в динамике.....	84
4.3. Эффективность терапии детей и подростков с лимфомами.....	88
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	95

Глава 6. ВЫВОДЫ, ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
Глава 7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	131

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Лимфомы у детей (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы) в настоящее время одни из самых высококурабельных опухолей детского возраста. Заболеваемость лимфомами варьирует в зависимости от возраста [Самочатова Е.В., 2013; Феоктистов Р.И. и соавт., 2010; Семочкин С.В. и соавт., 2008].

Лимфома Ходжкина (ЛХ) занимает по частоте встречаемости пятое место среди злокачественных заболеваний у детей, уступая лимфобластному лейкозу, неходжкинским лимфомам, опухолям мозга и нейробластоме, и составляет 5-7% в структуре онкологических заболеваний. Заболевание встречается во всех возрастных группах, за исключением детей 1-го года жизни и редко – до 5-летнего возраста. Среди всех лимфом у детей лимфома Ходжкина составляет 30- 40 % [Самочатова Е.В., 1997; Менткевич Г.Л., 2014].

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют 11-15 % всех злокачественных опухолей детского возраста, находясь на 3-м месте в структуре заболеваемости детей злокачественными новообразованиями, уступая острым лейкозам, опухолям центральной нервной системы [Валиев Т.Т., 2008].

Клинические проявления различных видов лимфом во многом обусловлены преимущественной локализацией и массой опухоли.

Поражение почек у детей с лимфомами могут быть обусловлены различными факторами, а именно:

- механическим действием опухоли и/или ее метастазов – приводящими к обструкции мочевых путей, сдавлению почечных сосудов опухолью и/или увеличенными лимфатическими узлами; специфической инфильтрации почечной ткани;

- метаболическими и сосудистыми изменениями, связанными с опухолью, включающие синдром острого лизиса опухоли, уратную нефропатию,

нефролитиаз, тромботическую микроангиопатию [Лукина А.Е. и соавт., 2012; Ворожейкина Е.Г. и соавт., 2005; Andreoli S.P. 2009].

В связи с внедрением в детскую онкологию интенсивного программного лечения и возможного развития токсического поражения почек, чрезвычайно важна ранняя диагностика поражения мочевой системы у детей с лимфомами с целью своевременной коррекции терапии и предупреждения развития острого повреждения почек (Huang S. et al., 2011; Cohen I.J. 2014; Hanly L. et. al., 2009). Большинство цитостатических препаратов и их метаболитов из организма выводится почками, в связи с чем, вероятность развития повреждения почек, высока.

Проблема острого повреждения почек (ОПП) при ведении детей с диагнозом «лимфома» остается одной из самых актуальных. Известно, что острое повреждение почек способствует увеличению длительности пребывания в стационаре пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а также повышает риск летальности [Simsek A., 2013; Но J. et al., 2014; Хамин И.Г. и соавт., 2015].

В последние годы возрос интерес к поиску новых биомаркеров поражения почек, в том числе и острого повреждения почек, ведущее место занимают такие показатели как цистатин С и интерлейкин-18 [Symons J.M., 2014; Савенкова Н.Д., 2013; Slocum J.L. 2012; Tsigou E. et. al., 2013; Han W.K., 2012].

Однако имеются лишь единичные работы по диагностической и прогностической значимости этих биомаркеров для поражения почек у детей с лимфомами [Koksal Y. et al 2011; Al-Tonbary Y.A. et al 2004; Bardi E. et al. 2004].

Вышеизложенное обуславливает актуальность настоящей работы по раннему выявлению поражения мочевой системы у детей с лимфомами в ди-

намике, а именно: до, на фоне и после окончания интенсивной терапии для улучшения прогноза выживаемости пациентов.

**Цель исследования** - повысить эффективность диагностики и профилактики поражения почек у детей с лимфомами в динамике на разных этапах стационарного наблюдения.

**Задачи исследования.**

1. Исследовать показатели, отражающие изменения функции почек у детей с лимфомами в динамике: до начала полихимиотерапии, на фоне интенсивной полихимиотерапии и после окончания интенсивной терапии.

2. Установить маркеры поражения почек у детей с лимфомами.

3. Выявить частоту поражения почек у детей с лимфомами в динамике: до начала полихимиотерапии, на фоне интенсивной полихимиотерапии и после окончания интенсивной терапии.

4. Проанализировать связь поражения почек у детей с лимфомами с проводимой полихимиотерапией.

5. Выяснить диагностическое и прогностическое значение цистатина С и интерлейкина -18 сыворотки крови для поражения почек у детей с лимфомами.

**Научная новизна исследования.**

Впервые проведено комплексное динамическое исследование показателей, отражающих функцию почек, у детей с лимфомами на этапах: до начала, на фоне проведения и после окончания интенсивной полихимиотерапии.

Показано, что поражение почек у детей с лимфомами характерно на этапе проведения полихимиотерапии и заключается в повышении уровней креатинина у 45,0% пациентов и/или мочевины у 75,0% пациентов, снижении скорости клубочковой фильтрации у 25,0% больных, снижении функции

концентрирования, появлении протеинурии у 50,0% больных, гематурии у 22,5% пациентов, лейкоцитурии у 57,5 % больных; увеличения числа больных с артериальной гипертензией.

Поражение почек при НХЛ у детей на этапе полихимиотерапии выражено в большей степени, по сравнению с больными с ЛХ, что отражается в более высоком уровне мочевины, протеинурии, гематурии. У детей с НХЛ также чаще и в большей степени снижается рСКФ и функция концентрирования, увеличивается размер почек по данным УЗИ.

Выявлено, что ОПП токсического характера имело место только при НХЛ, сопровождаясь летальным исходом у большинства больных. В группе детей с ЛХ острое повреждение почек не зафиксировано.

Уровень цистатина С в сыворотке крови повышался в период проведения полихимиотерапии у детей с лимфомами. Определена его диагностическая значимость в комбинации с креатинином для оценки скорости клубочковой фильтрации.

Уровень цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови нормализовались до исходного через 1 месяц после окончания полихимиотерапии у большинства детей с лимфомами. Сохраняющийся повышенный уровень цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови у детей после окончания химиотерапии, может быть связан с возможным формированием хронической болезни почек (ХБП) у этих пациентов.

### **Практическая значимость.**

Исследования уровня креатинина, мочевины, рСКФ, функции концентрирования, анализов мочи, УЗИ почек на различных этапах стационарного наблюдения детей с лимфомами позволяют выявить пациентов с поражением почек и своевременно корректировать проводимую терапию. Поражение почек у детей с ЛХ в период ПХТ не является тяже-

лым и имеет обратимый характер. Определение вышеуказанных показателей в динамике (до, на фоне и после проведения ПХТ) особенно важно для детей с НХЛ с целью выявления тяжелого токсического поражения почек, включая ОПП. Исследование цистатина С в сыворотке крови у детей с лимфомами целесообразно для повышения эффективности диагностики ОПП. Сохранение повышенного уровня цистатина С и интерлейкина-18 после окончания терапии лимфомы позволяет выделить группу риска по возможному развитию ХБП и проводить динамическое исследование показателей, отражающих функции почек, в дальнейшем.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. У большинства детей с лимфомами поражение почек развивается на фоне полихимиотерапии с восстановлением функции почек после ее окончания.

2. При лимфоме Ходжкина у детей поражение почек при проведении полихимиотерапии выражено умеренно, острое повреждение почек токсического характера не отмечено ни у одного больного.

При неходжкинских лимфомах поражение почек выражено в большей степени, острое повреждение почек наблюдалось почти у половины больных с летальным исходом у большинства из них.

3. Включение в обследование детей с лимфомами цистатина С и интерлейкина-18 сыворотки крови позволяет повысить эффективность диагностики поражения почек у этих больных, тем самым скорректировать терапию для улучшения прогноза.

**Внедрение результатов работы.** Результаты исследования внедрены в практику БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», а также используются в учебном процессе на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО ВГМУ им Н.Н. Бурденко Минздрава России.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014), V конференции педиатров - нефрологов в Приволжском Федеральном округе (Казань, 2014), VIII съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казань, 2014).

Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедр госпитальной и поликлинической педиатрии, кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии, кафедры педиатрии ИДПО ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям ВАК – 3, журнальных статей в других научных изданиях – 3, в тезисах – 3.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на \_\_\_\_\_ страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 46 рисунками. Список литературы включает 206 источников, из которых 56 отечественных и 150 зарубежных.

# Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОМАХ (ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА И НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ)

## 1.1. Характеристика лимфом у детей

Классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) принята в 2001г., пересмотренная в 2008г. (табл. 1.1.), содержит описание клинико-морфологических (нозологических) форм опухолей гемопоэтического происхождения. В раздел «опухоли лимфоидной ткани» включены - лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы [Джалилов А.Ф., 2013; Воробьев А.И., 2007; Мазуров В.И. и соавт., 2004].

Таблица 1.1.

Классификация злокачественных лимфоидных заболеваний ВОЗ 2008

<b>В-клеточные опухоли из предшественников В-лимфоцитов:</b>	<b>Т- и НК-клеточные опухоли из предшественников Т-лимфоцитов</b>	<b>Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина)</b>
-В-лимфобластная лимфома / лейкоз из клеток-предшественников (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников).	Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников)	Лимфома Ходжкина нодулярная, лимфоидное преобладание.
<b>В-клеточные опухоли из периферических (зрелых) В-лимфоцитов:</b>	<b>Т-клеточные лимфомы из периферических (зрелых) Т-лимфоцитов:</b>	-Лимфома Ходжкина классическая.
-Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов (лимфоцитарная лимфома)	-Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	-Лимфома Ходжкина с нодулярным склерозом (1-й и 2-й степени).
-В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	- Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	
-Лимфоплазмочитарная лимфома	-Агрессивный НК-клеточный лейкоз	-Лимфома Ходжкина
	- Т-клеточная лимфома / лей-	

<p>-Селезеночная лимфома маргинальной зоны (+/- ворсинчатые лимфоциты)</p> <p>-Волосатоклеточный лейкоз</p> <p>-Лимфоплазмоцитарная лимфома</p> <p>-Болезни тяжелых цепей</p> <p>-Плазмоклеточная миелома/плазмоцитома</p> <p>-Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа</p> <p>-Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (+/- моноцитоподобные В- лимфоциты)</p> <p>-Фолликулярная лимфома</p> <p>-Лимфома из клеток мантийной зоны</p> <p>-Диффузная В-крупноклеточная лимфома</p> <p>-Медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома</p> <p>-Первичная экссудативная лимфома</p> <p>-Лимфома / лейкоз Беркитта</p>	<p>коз взрослых (HTLV1+)</p> <p>- Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип</p> <p>- Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией</p> <p>-Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома</p> <p>-Т-клеточная панникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки</p> <p>-Грибовидный микоз/ синдром Сезари</p> <p>-Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная, с первичным поражением кожи</p> <p>-Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная</p> <p>-Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома</p> <p>-Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная, с первичным системным поражением</p>	<p>классическая, богатая лимфоцитами.</p> <p>–Лимфома Ходжкина смешанноклеточная.</p> <p>–Лимфома Ходжкина, лимфоцитарное истощение.</p>
---	--	--

*Примечание:* в табл. 1.1., представлена классификация лимфоидных злокачественных новообразований ВОЗ 2008 - основанная на морфологических, клинических, иммунологических и генетических данных.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфоузлов.

Изучение лимфомы Ходжкина включает несколько десятков лет. Первая гистологическая классификация ЛХ, нашедшая применение в клинике, была предложена Н. Jackson и F. Parker в 1947г., а затем в 1963г. - R. Lucas и I. Butler. В 1965г. доработанная классификация принята на конференции в местечке Rue. Для практического применения в 1971г. одобрена гистологическая классификация Ann Arbor (табл. 1.2.) [Самочатова Е.В., 1997], которая широко используется в настоящее время с дополнениями согласно Международной классификации лимфоидных опухолей ВОЗ 2008 года (см. табл. 1.1).

Таблица 1.2.

### **Гистологическая классификация (Ann Arbor, 1971)**

I Вовлечение единичного отдельного лимфоузла или региона, или структуры

II Вовлечение 2-х и более лимфатических регионов по одну сторону диафрагмы или наличие локальных очагов в нелимфоидном органе, или регионе

III Вовлечение лимфатических узлов или регионов по обе стороны диафрагмы, которое может сопровождаться поражением селезенки и/или наличием локальных очагов в нелимфоидном органе или области.

IV Вовлечение экстранодальных областей, исключая случаи, описанные в категории “E”

Исключение: поражение печени и костного мозга всегда является стадией IV.

При поражении селезенки добавляется литера S. Вовлечение плевры, перикарда, а также поражение легкого с гомолатеральной лимфаденопатией обозначается литерой E.

При стадировании также учитывались симптомы биологической активности [Самочатова Е.В., 1997; Анишкин М.Ю., 2008]:

А.- отсутствие симптомов активности

В. - наличие хотя бы одного из системных симптомов:

- необъяснимая потеря массы тела более 10% за последние 6 месяцев;
- лихорадка, не связанная с инфекцией 38 °С и выше;
- проливные, ночные поты.

Распределение на терапевтические группы осуществлялось в зависимости от диагностированной стадии:

ТГ-1: пациенты со стадией: I A/B и II A + ЛТ

ТГ-2: пациенты со стадией: I<sub>E</sub>A/B, II<sub>E</sub>A, II В или III A + ЛТ

ТГ-3: пациенты со стадией: II<sub>E</sub>B, III<sub>E</sub>A/B, III В или IV A/B + ЛТ

Гистологический вариант лимфомы Ходжкина устанавливался на основании иммуногистохимического исследования биопсийного материала [Менткевич Г.Л. и др., 2014; Барышников А.Ю. и др., 2014]:

- **лимфоцитарное преобладание:** составляет 5-6% от случаев ЛХ. Архитектоника лимфоузла частично или полностью стерта. Патологически измененные участки располагаются преимущественно в паракортикальных зонах между зародышевыми центрами. Определяется пролиферация лимфоцитов и гистиоцитов, что трудно дифференцировать от реактивной гиперплазии. Обычно не выявляется фиброз, эозинофилы и плазматические клетки. Клетки Березовского - Штернбернга (БШР) немногочисленны.

- **смешанно-клеточный вариант** встречается в 15-30% случаев ЛХ, в России этот вариант составляет до 75% случаев ЛХ у детей. Клетки БШР и клетки Ходжкина многочисленны. Рисунок лимфоузла стерт. Много эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов. Участки клеточной пролиферации чередуются с разрастаниями соединительной ткани, могут встречаться очаги некроза.

- **вариант с нодулярным склерозом** наиболее частый вариант ЛХ в развитых странах (60-80%) имеет два характерных признака – своеобразное расположение волокон коллагена, делящих узел на участки округлой формы (нодули) и наличие, наряду с типичными клетками, «лакунарных клеток». На основании клеточного состава нодулярных структур выделяют два типа варианта с нодулярным склерозом. Ко второму типу (15-25%) относят случаи, в которых более 25% нодулярных структур содержат многочисленные уродливые клетки Березовского-Штернбернга, либо более 25% нодулярных структур характеризуется истощением лимфоидной ткани, либо в более чем 80% нодулярных структур обнаруживается фиброзно-гистиоцитарное содержимое, остальные случаи относят к 1 типу (75-85%). Часто встречается у подростков, обычно поражается средостение и наддиафрагмальные лимфоузлы.

- **нодулярное лимфоидное преобладание (НЛП):** составляет 4-5% от ЛХ. Ткань лимфоузла полностью или частично замещена инфильтратом нодулярного строения, часто сочетающегося с зонами диффузного роста. Опухолевые клетки представлены лимфогистиоцитарным (L&H) вариантом клеток БШР – с крупным складчатым, скрученным или многодольчатым ядром, тонкой ядерной мембраной, многочисленными базофильными мелкими ядрышками и умеренно развитой бледноокрашенной цитоплазмой, иногда эти клетки сравнивают с воздушной кукурузой ( popcorn-клетки). L&H клетки обычно располагаются в центральной зоне нодулярных структур и не образуют явных скоплений. Типичные клетки БШР немногочисленны или отсутствуют. Среди клеток инфильтрата преобладают лимфоциты, в меньшем количестве обнаруживаются гистиоциты, которые могут образовывать небольшие скопления. На периферии нодулярных образований иногда встречаются реактивные плазматические клетки. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты почти всегда отсутствуют. Приблизительно в 18% случаев в пораженном лимфатическом узле встречается прогрессивная трансформация

светлых центров размножения – особый тип реактивной гиперплазии. Он характеризуется появлением узлов, представляющих собой увеличенный фолликул, в котором светлый центр размножения вытеснен клетками зоны мантии.

- **лимфоцитарное истощение** самый редкий вариант ЛХ (менее 1%). Включает в себя два подтипа – диффузный склероз и ретикулярный тип. Диффузный склероз характеризуется наличием грубых разрастаний, беспорядочно расположенных тяжей соединительной ткани, среди которых располагаются небольшие скопления клеток, главным образом – клетки Ходжкина, Березовского-Штернберга, фибробласты. Ретикулярный вариант характеризуется обилием клеток Березовского-Штернберга. Кроме того, может определяться различное количество гистиоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток. Коллагеновый фиброз не возникает, некроз распространен, рисунок узла стерт.

**Неходжкинские лимфомы (НХЛ)** детского возраста – относятся к высоко злокачественным, первично генерализованным опухолям, онтогенетически происходящими из лимфоидных клеток посткостномозговых стадий дифференцировки.

НХЛ подразделяют на В - и Т/НК – клеточные, в зависимости от уровня дифференцировки образующих их клеток. Опухоли из клеток-предшественников (лимфобластные), находящиеся на ранних стадиях дифференцировки, и периферические или зрелоклеточные (mature), из клеток, находящихся на поздних стадиях развития.

Группа В-НХЛ включает Лимфому Беркитта (ЛБ), беркиттоподобные лимфомы (БПЛ) и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (В-ДККЛ). Абсолютное большинство (70-75%) у детей составляет ЛБ. БПЛ и В-ДККЛ встречаются значительно реже 5-8 и 10-13% случаев соответственно. Из зрелых или периферических Т-клеток, самая частая – анапластическая

крупноклеточная лимфома (АККЛ) – составляет 8-12 % всех НХЛ в детском возрасте, другие периферические Т-лимфомы редки - в 1-2% случаев. При самых широких диагностических возможностях вариант не удается классифицировать в 3-5% случаев [Самочатова Е.В. 2006-2007гг., Валиев Т.Т., 2008; Семенова А.А. и соавт., 2008].

Повышен риск заболеваемости лимфомами у детей с первичными иммунодефицитными состояниями – атаксией-телеангиоэктазией, агаммаглобулинемией, с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой, а также у детей инфицированных вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ), ВИЧ [Валиев Т.Т., 2008].

Морфологический вариант НХЛ определяли в соответствии с классификацией лимфопролиферативных заболеваний ВОЗ 2008г. (см. табл. 1.1.), клиническую стадию с учетом классификации S. V. Murphy (табл. 1.3).

Таблица 1.3.

### Система стадирования по S.V. Murphy (1980)

#### I стадия:

- Одна экстранодальная опухолевая манифестация без локального распространения
- Одна нодальная опухолевая манифестация без локального распространения
- Исключаются медиастинальное, абдоминальное, эпидуральное поражения

#### II стадия:

- Одна экстранодальная опухоль с сопутствующим поражением региональных лимфатических узлов
- Две и более области лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- Две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- Первичная опухоль ЖКТ, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения только мезентериальных лимфоузлов, в большинстве случаев полностью резецированная

2R – резецированная (макроскопически полностью удалена)

2NR- не резецированная (макроскопически не полностью удалена)

Исключаются медиастинальная и эпидуральная локализации

III стадия:

- Две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы
- Две или более областей лимфоузлов выше и ниже диафрагмы
- Все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальная, плевральная, тимическая)
- Все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные)
- Все параспинальные и эпидуральные опухоли, независимо от других мест поражения

IV стадия:

- Любая из перечисленных выше с инициальным поражением ЦНС и/или костного мозга (менее 25%) и/или мультифокальным поражением скелета
- В-ОЛЛ > 25% L3 лимфобластов в костном мозге.

Группы риска представлены в табл. 1.4.

Таблица 1.4.

#### **Система групп риска для неходжкинских лимфом**

- 1 - группа риска - стадия I или IIR - первичная опухоль макроскопически полностью удалена.
- 2 - группа риска - стадии IINR и III первичная опухоль не удалена или удалена не полностью:
  - 1) только экстраабдоминальное поражение
  - 2) интраабдоминальная локализация при ЛДГ <500 до начала ПХТ после инициальной операции.
- 3 - группа риска - стадия III при ЛДГ >500, стадия IV, В-ОЛЛ с экстрамедуллярными очагами
- 4 - группа риска –IV, В-ОЛ без экстрамедуллярных поражений или с поражением только периферических лимфатических узлов.

## 1.2. Лечение лимфом у детей

XX – начало XXI века охарактеризовались многочисленными разработками лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) от применения лучевой терапии с 1925г. (R. Gilbert), с последующим усовершенствованием проведения лучевой терапии H.S. Kaplan, до больших хорошо организованных рандомизированных исследований с созданием схем химиотерапии: MOPP (V. De Vita и соавт.), ABVD, BEACOPP (GHSG), OPRA, COPP (DAL-HD), COPDAC (DAL-GPOH). Современная концепция риск-адаптированной терапии ЛХ направлена на повышение эффективности и снижение риска отдаленных осложнений [Семочкин С.В. и др., 2008; Вольченко А.А., 2010].

Схемы циклов химиотерапии применяемых при лимфоме Ходжкина в отделении онкогематологии и химиотерапии БУЗ ВО «ВОДКБ №1» представлены ниже. Терапия подбиралась с учетом клинической стадии, терапевтической группы, более интенсивные программы получали пациенты с неблагоприятным прогнозом. ЛТ проводилась в объеме облучения первично пораженных областей в СОД 20-30 Гр соответственно рекомендациям протоколов.

### ОЕРА

Препарат	Дозировка	Дни приема
Преднизолон	60 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь	1-15 – й
Винкристин	1,5 мг/м <sup>2</sup> (макс. 2 мг) в/в стр.	1, 8, 15 – й
Адриамицин	40 мг/м <sup>2</sup> 1-6 час. в/в инфузией	1, 15 –й
Этопозид	125 мг/м <sup>2</sup> 1-2 час. в/в инфузией	3-6 – й

### OPPA

Препарат	Дозировка	Дни приема
Преднизолон	60 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь	1-15 – й
Винкристин	1,5 мг/м <sup>2</sup> (макс. 2 мг) в/в стр.	1, 8, 15-й

Адриамицин	40 мг/м <sup>2</sup> 1-6 час. в/в инфузией	1, 15 – й
Прокарбазин	100 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1-15 – й

**СОРР**

Препарат	Дозировка	Дни приема
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь	1-15 –й
Винкрестин	1,5 мг/м <sup>2</sup> (макс. 2 мг) в/в стр.	1 и 8-й
Циклофосфамид	500 мг/м <sup>2</sup> 1-6 час. в/в инфузией	1 и 8 –й
Прокарбазин	100 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1-15 –й

**СОРДАС**

Препарат	Дозировка	Дни приема
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь	1-15-й
Винкрестин	1,5 мг/м <sup>2</sup> (макс. 2 мг) в/в стр.	1 и 8 –й
Дакарбазин	250 мг/м <sup>2</sup> 30 мин. в/в инфузией	1,2,3 –й
Циклофосфамид	500 мг/м <sup>2</sup> 1-час. в/в инфузией	1 и 8 –й

**АВВД**

Препарат	Дозировка	Дни приема
Адриамицин	25 мг/ м2 в/в	1 и 15-й
Блеомицин	10 мг/ м2 в/в	1 и 15 –й
Винбластин	6 мг/м2 в/в	1 и 15 –й
Дакарбазин	375 мг /м2 в/в	1 и 15 –й

**ВЕАСОРР (эскалированный)**

Препарат	Дозировка	Дни приема
Блеомицин	10 Ед/м2 в/в	7-й
Этопозид	200 мг/ м2 в/в	0,1 и 2 –й
Доксорубицин	35 мг/ м2 в/в	0-й
Циклофосфамид	1200 мг/м2 в/в	0 –й
Винкрестин	2 мг/ м2 в/в стр.	7-й

Прокарбазин	100 мг/ м2. Внутрь	0-6 –й
Преднизолон	20 мг/ м2 внутрь	0-13- й

Определение ответа на проводимое лечение у детей с лимфомой Ходжкина проводилось по следующим критериям: полная ремиссия (ПР) – регистрировалась при отсутствии всех клинических и лабораторных признаков, по данным РКТ пораженных областей - остаточная опухоль менее или равна 5% от объема первичной опухоли; неподтвержденная полная ремиссия (НПР) – констатировалась при отсутствии клинических симптомов и сокращении первичной опухоли > 75%; парциальная ремиссия – отсутствие клинических симптомов заболевания и регрессия инициальной опухоли на 50-75%; первично – рефрактерные больные регистрировались при достижении менее значимого уменьшения очагов к моменту окончания терапии, а так же если отмечалось увеличение размеров ранее существовавших опухолевых очагов и/или появление новых очагов на момент лечения.

При описании неблагоприятных событий использована следующая классификация: первичная прогрессия ЛХ, считалась как прогрессия на протяжении первой линии терапии или в первые 3 месяца после ее окончания; ранний рецидив – рецидив, возникший в интервале от 3 до 12 месяцев после окончания терапии; поздний рецидив – рецидив, диагностированный через 12 месяцев и позже после окончания терапии [Семочкин С.В. 2007].

Подходы к лечению **неходжкинских лимфом** за последние десятилетия значительно изменились от радикальной операции и проведения лучевой терапии до разработки и применения различных химиотерапевтических программ, с увеличением эффективности по мере повышения разовых и суммарных доз противоопухолевых препаратов. Так же переломным моментом в лечении неходжкинских лимфом стало установление факта гетерогенности данной группы и необходимости применения различных подходов к лечению В -и Т-клеточных лимфом с учетом стадии заболевания. Разработаны

новые подходы лечения с включением в программу лечения «таргетных» препаратов, таких как ритуксимаб (Мабтера), направленного против CD20 – позитивных клеток опухоли при лимфоме Беркитта [Валиев Т.Т., 2014; Куликова С.С., 2010; Барях Е.А., 2010; Махонова Л.А., 2007].

Лечение больных с НХЛ осуществлялось в зависимости от морфологического варианта по протоколам группы БФМ - для В-клеточных НХЛ, для не-В-НХЛ (лимфобластных лимфом) и для анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ). В настоящее время для В-клеточных НХЛ применяется терапия по протоколу В-НХЛ-2004m [Самочатова Е.В., 2011].

Применяемые блоки интенсивной полихимиотерапии, приведены ниже.

#### **Блок Ам протокола В-НХЛ 2004М:**

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в стр или внутри	• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в стр	•				
Метотрексат 1000 мг/м <sup>2</sup> за 24 часа	•				
Лейковорин *		•	•		
Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в кап.				•	•
Цитозар 150 мг/м <sup>2</sup> №2 в/в кап.				• •	• •
Ифосфамид 800 мг/м <sup>2</sup> в/в кап.	•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)	•	•	•	•	•
LP	•				

#### **Блок Вм протокола В-НХЛ 2004М**

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10 мг/м <sup>2</sup> /сут в/в стр или внутри	• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5 мг/м <sup>2</sup> /сут в/в стр	•				

Метотрексат 1000 мг/м <sup>2</sup> за 24 часа	•				
Лейковорин *		•	•		
Циклофосфамид 200 мг/м <sup>2</sup> в/в кап.	•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)	•	•	•	•	•
Доксорубицин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в кап.				•	•
LP	•				

### Блок ССм протокола В-НХЛ 2004М

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 20 мг/м <sup>2</sup> /сут в\в или внутрь	• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5 мг/м <sup>2</sup> /сут в\в стр.	•				
Цитозар 3000 мг/м <sup>2</sup> №2 в\в кап.	• •	• •			
Вепезид 100 мг/м <sup>2</sup> в\в кап.			•	•	•
LP					•

Лечение АККЛ, так же как и лечение В-НХЛ, включало в себя блоковую терапию с применением метотрексата и ифосфамида [Мякова Н.В. и др., 2013].

Лечение не-В-НХЛ (лимфобластных лимфом) всегда включает в себя фазы индукции (основные препараты – преднизолон, винкристин, один из антрациклинов, L-аспарагиназа системно и метотрексат и цитозар эндолумбально), консолидации, интенсификации и длительной поддерживающей терапии, основными компонентами которой являются б-меркаптопурин и метотрексат.

Эффективность терапии лечения неходжкинских лимфом оценивали по следующим критериям: полная ремиссия (ПР) – отсутствие проявлений заболевания, локальных и общих, по данным полного физикального, инструментального и лабораторного обследования, включая РКТ/МРТ инициальных

локализаций, исследования КМ и ликвора при первичном их вовлечении; частичный ответ (ЧР) - уменьшение на 50% объема первичной опухоли и содержания опухолевых клеток в костном мозге; отсутствие ответа – нет изменений объема опухоли или количества опухолевых клеток в КМ; остаточное образование - в месте инициальной опухоли при обследовании с использованием РКТ/МРТ в определенной протоколом временной точке; прогрессия – увеличение более чем на 25% любого из очагов поражения на фоне проводимой терапии; рецидив – появление любых симптомов болезни после достижения полной ремиссии.

Для оценки рецидивов по времени возникновения использовалась следующая классификация: ранний рецидив – рецидив, возникший в интервале от 3 до 12 месяцев после окончания терапии; поздний рецидив – рецидив диагностированный через 12 месяцев и позже после окончания терапии [Самочатова Е.В., 2004].

### **1.3. Характер поражения почек при лимфомах (лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах)**

Первичное поражение почек, как у взрослых, так и у детей явление редкое [Order B.M., 2004; Levendoglu-Tugal O., 2002; Arranz Arijia J.A. et al., 1994]. Гетерогенность лимфоидных опухолей определяет особенности и разнообразие поражения почек. Симптомы почечной патологии могут предшествовать установлению диагноза «лимфомы», выявляется одновременно с ним или наблюдаться в более поздние сроки [Лукина А.Е. и соавт., 2012; Sugawara E. et al., 2012; Barreto F. et al., 2006; Mehta A. et al., 2011; Dash S.C. et al., 2011]. Около 40% НХЛ первично локализуются экстранодально [Канин В.С. и др., 1997]. На долю первичной неходжкинской лимфомы почки приходится менее 1% -1,5% экстранодальных лимфом [Bailey.J.E. et al., 1998; Deokar M. et al., 2008; Sarma S.B. et al., 2006]. Течение заболевания агрессивное и характеризуется быстрой диссеминацией [Канин и соавт., 1997;

Bailey J.E. et al., 1998; Осипов И.Ю. и соавт., 2011]. К 2000 году было описано всего 60 случаев первичной лимфомы почки, но при тщательном ретроспективном анализе выяснилось, что первичная лимфома почки была только у 29 пациентов [Tornorb T. et al., 2003]. Поскольку в почках нет собственной лимфоидной ткани, некоторые авторы ставят под сомнение существование первичной лимфомы почки. Другие исследователи считают, что источником лимфомы почек могут быть лимфатические сосуды почечной капсулы или лимфоциты из очагов хронического воспаления в почечной ткани [Deokar M. et al., 2008; Monfared A. et al., 2009]. При первичной лимфоме почки, установление диагноза нередко бывает трудным, а прогноз для пациентов весьма серьезен [Прокопенко Е.И. и соавт., 2008; Sieniawska M. et al., 1997; Vujanic G.M., 1995; Hayakawa A. et al., 2013]. В последние десятилетия появляются новые публикации с описанием клинических случаев вовлечения лимфомой почек [Moon L.D. et al., 2004; Jindal B. et al., 2009; Dinesh K. et al., 2010; Zhang J. F. et al., 2008; Becker A.M. et al., 2007].

В отличие от первичных, вторичное поражение почек при распространенных стадиях лимфом наблюдается очень часто и при патологоанатомическом исследовании отмечается в 33% - 47% случаев [Иващенко М.А. и соавт., 1995; Bailey.J. E. et al., 1998; Захарова Е.В. и соавт., 2009; Abdel H. et al., 1999; Rangel M., 2010]. В то же время прижизненная диагностика, по данным компьютерной томографии, не превышает 2,7-6% [Осипов И.Ю. и соавт., 2011], по другим сведениям, составляет до 11% [Graziano A. et al., 2007]. Частично это несоответствие отражает тот факт, что пациенты с предполагаемым поражением почек редко подвергаются биопсии. Luan D. и соавт. показали важную диагностическую и терапевтическую роль биопсии почек [Luan D. et al., 2001]. В серии 696 аутопсий, J. Richmond и соавт. обнаружили вовлечение почек в 13 % с болезнью Ходжкина и в 47 % с неходжкинскими лимфомами [Richmond J. et al., 1962]. Hunter S. и соавт. в

своем исследовании доказали, что пункционная биопсия имеет больший диагностический потенциал, чем тонкоигольная биопсия для диагностики почечной лимфомы, а проточная цитометрия подтверждает диагноз [Hunter S. et al., 2006]. Вовлечение почек обычно встречается на поздних стадиях заболевания и клинически не проявляется, либо проявления неспецифичны. Могут быть отеки, гипертония, вероятно за счет почечной ишемии вызванной давлением опухоли. Наблюдается умеренная протеинурия, незначительная гематурия и лейкоцитурия [Bailey J.E., et al. 1998; Deokar M. et al., 2008; Monfared A. et al., 2009; Olowu W.A. et al., 2008].

Визуализирующие методы диагностики, такие как: УЗИ - почек, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), ПЭТ/КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства позволяют выявить одно или двустороннее увеличение почек без и/или с признаками обструкции мочевых путей [Kaste S.C., 2008; Fiorini F., 2007; Chepuri N.B. et al., 2003; Görg C., 1996; Ye X.H. et al., 2010].

Морфологически почечная лимфома наиболее часто выглядит как множественные паренхиматозные узлы (в 60% случаев), инвазия периренальной клетчатки (в 11%), солитарные узлы (в 7%), одиночная опухолевая масса (в 6%), диффузная инфильтрация с увеличением размеров почки (в 6%) [Koksal Y. et al., 2006; Bailey J. E. et al., 1998; Malbrain M.L. et al., 1994].

Лимфоматозная инфильтрация почек по данным аутопсий, выявляется до 50% случаев [Ткаченко Н.Я. и соавт., 2001; Monfared A. et al., 2009; Graziano A. et al., 2007; Stallone G. et al., 2000]. Инфильтрация прямо связана со степенью злокачественности процесса, имеет узловой тип роста или симметрично поражает обе почки, преимущественно корковый слой, в 16 % случаев повышая массу почек, но оказывая незначительное влияние на их функцию. Лишь 10 % больных с установленной при жизни лимфоматозной инфильтрацией почки имеют клинические признаки нефропатии [Иващенко М.А. и

соавт., 1995; Захарова Е.В. и соавт., 2009; Dominguez – Perez et al., 2010]. Клинические проявления специфической инфильтрации почек либо отсутствуют, либо неспецифичны: боли в поясничной области, боли в животе, артериальная гипертензия, гематурия [Goto A. et al., 2004; Kemper M.J. et al., 2003].

Лимфоматозная инфильтрация может, сопровождается острой почечной недостаточностью. Острая почечная недостаточность, развившаяся при специфической инфильтрации почек (первичной или вторичной), является олигурической или неолигурической, с быстрым нарастанием уремии, небольшой микрогематурией, лейкоцитурией, протеинурией, не достигающей нефротического уровня [Иващенко М.А. и соавт., 1995; Olowu W.A. et al., 2005]. Malbraine M. и соавт. в 1994 г. опубликовали анализ 9 случаев первичной экстранодальной неходжкинской лимфомы почек, первым проявлением которой была острая почечная недостаточность вследствие лимфоматозной инфильтрации почек [Malbraine M. et al., 1994]. Во всех этих случаях диагноз был подтвержден пункционной биопсией. Все случаи протекали с увеличением размеров обеих почек без признаков обструкции мочевых путей и без указаний на вовлечение в процесс лимфатических узлов либо других органов и систем. Авторы констатировали улучшение почечной функции на фоне лучевой терапии и полихимиотерапии. Похожий случай, так же с регрессией острой почечной недостаточности под влиянием полихимиотерапии, в отечественной литературе представлен в 1997 г. В.С. Каниным [Канин В.С. и соавт., 1997]. В НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН при обследовании 250 детей с неходжкинскими лимфомами вовлечение в процесс почек отмечено в 6% случаев [Маякова С.А. и соавт., 2002]. Более низкий процент выявления вовлечения почек при лимфомах у детей по сравнению со взрослыми, вероятно, связан с меньшим количеством проведения биопсии почек, которая является иногда единственным мето-

дом, подтверждающим диагноз первичной лимфомы или лимфоматозной инфильтрации почек.

Механизм развития острой почечной недостаточности при лимфоматозной инфильтрации связывают с образованием интерстициального инфильтрата, который приводит к компрессии канальцев и интерстициальных капилляров, интратубулярной обструкции и повышению постгломерулярного сосудистого сопротивления [Ткаченко Н.Я. и соавт., 2001; Прокопенко Е.И. и соавт., 2008; Захарова Е.В., и соавт. 2009]. Микроскопическое исследование ткани почки позволяет обнаружить вследствие специфической инфильтрации заполнение интерстициального пространства однотипными лимфоидными клетками, без интерстициального фиброза. Причем оттесненные клубочки и канальцы обычно не подвергаются инфильтрированию или сдавлению, структура их остается неизменной при электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии [Иващенко М.А. и соавт., 1995; Прокопенко Е.И. и соавт., 2008; Ozaltin F. et al., 2004]. Описываемые изменения объясняют отсутствие значительной протеинурии и опухолевых клеток в моче, быстрое нарастание уремии, стремительное и полное восстановление функции почек при эффективной комбинированной терапии лимфом.

Связь между болезнью Ходжкина и гломерулопатиями известна давно. Болезнь минимальных изменений (БМИ) в настоящее время считается наиболее частым вариантом гломерулопатии при болезни Ходжкина, протекает с нефротическим синдромом, который в половине случаев оказывается первым симптомом заболевания, но может возникать и во время одного из обострений. Механизм возникновения болезни минимальных изменений считается связанным с нарушением функции Т-лимфоцитов, аномальной продукцией цитокинов и повышением сосудистой проницаемости; морфологические изменения не отличаются от таковых при идиопатической болезни минимальных изменений [López-Aguilar E., 1993; Stéphan J.L. et al., 1997; Mooshood

А., 1997]. Позднее были проанализированы около 100 случаев с доказанным поражением почек, болезнь минимальных изменений выявлена в 42% случаев [Monfared A. et al., 2009]. В 2010 г. Farruggia P. и соавт. указали о 50 известных случаях ассоциации нефротического синдрома и лимфомы Ходжкина у детей. [Farruggia P. et al., 2010].

При лимфомах (ЛХ и НХЛ) имеются также описания экстракапиллярного гломерулонефрита (ЭКГН) с антителами к гломерулярной базальной мембране, мембранозной нефропатии (МН), фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГ) [Захарова Е.В. и соавт., 2009; Gathwala G., 1994; Peregud-Pogorzelski J. et al., 2008; Alchi B., 2010].

Motoyama O. и соавт. описали 2 случая развития вторичной IgA нефропатии у детей после проведения интенсивной терапии по поводу неходжкинской лимфомы и острого лимфобластного лейкоза [Motoyama O. et al., 2008]. Развитие вторичной IgA нефропатии связывают с иммунологической нестабильностью, инфекцией, предшествующими опухолевыми заболеваниями [Khositseth S. et al., 2006; Грене Г.Й. и соавт., 2008].

#### **1.4. Повреждение почек как осложнение интенсивной терапии лимфом**

При проведении интенсивной терапии лимфом остро встает вопрос о токсическом воздействии применяемых препаратов. Вероятность развития осложнений обуславливаются несоответствием между кинетикой цитолиза и естественным клиренсом продуктов деградации клеток и лекарственных метаболитов [Ворожейкина Е.Г. и соавт., 2005].

Критическое состояние пациентов часто требует использования нескольких лекарственных препаратов, которые потенциально могут привести к почечной недостаточности, как по отдельности, так и в комбинации.

Уязвимость почек объясняется рядом факторов: 1) почечный кровоток очень высок – около 25 % сердечного выброса; 2) в канальцевых клетках содержатся многочисленные ферментные системы, идут с большой скоростью многочисленные метаболические и транспортные процессы; 3) большинство лекарств выводится из организма через почки: концентрация лекарств фильтруемых в клубочках, растет по мере концентрирования клубочкового фильтрата. К тому же выделение лекарств через почки происходит не только путем фильтрации, но и посредством канальцевой секреции, значительно повышающей концентрацию вещества в канальцевых клетках; 4) многие лекарства оказывают прямое нефротоксическое действие: концентрация нефротоксических веществ возрастает по мере ухудшения функции почек.

Помимо прямого нефротоксического действия препаратов, влияние на метаболические и транспортные процессы, важными механизмами лекарственного повреждения почек является аллергия с развитием иммунного воспаления почек – поражением интерстиция, сосудов и (или) клубочков, а также влияние на почечную гемодинамику и эндокринную систему почек. Почечная дисфункция возникает обычно через 7-14 дней после воздействия, но может происходить и раньше, у ранее сенсибилизированных пациентов [Маякова С.А. и соавт., 2002; Pannu N. et al., 2008].

Острые лекарственные поражения чаще всего проявляются клинически снижением функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности. Даже при приеме терапевтических доз причиной острой почечной недостаточности является прямое нефротоксическое действие с развитием острого канальцевого некроза, несколько реже отмечаются реакции гиперчувствительности с манифестацией острого интерстициального нефрита, в патогенезе которого, как предполагают, играют роль клеточные иммунные механизмы. Степень токсического поражения почек цитостатиками зависит от дозы препарата и сопутствующей патологии почек, величины диуреза,

скорости клубочковой фильтрации, изменения метаболизма цитостатиков в печени. Нефротоксическое действие подавляющего большинства противоопухолевых препаратов обычно выражено не резко и проявляется умеренной протеинурией, цилиндрурией, редко - микрогематурией. Как правило, явления токсической нефропатии проходят самостоятельно, после окончания курса химиотерапии или в результате назначения сопроводительной терапии [Переводчикова Н.И., 1993].

Цитостатические препараты из группы антагонистов фолиевой кислоты, к которым относится метотрексат (Methotrexate), известны уже более полувека. В течение последних лет метотрексат является одним из важных компонентов лечения лимфом у детей. Метаболит метотрексата выводимый из организма через почки, ингибирует гидрофолатредуктазу и нарушает пуриновый и пиримидиновый синтез в клетке, оказывая прямое нефротоксическое действие. Метотрексат выводится преимущественно почками, посредством, как клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции. Примерно 80-90% препарата выделяется с мочой в неизменном виде в первые 24 часа. Конечный T<sub>1/2</sub> метотрексата составляет около 8-10 часов. Сниженная элиминация метотрексата приводит к полиорганной токсичности – миелосупрессии, язвенному мукозиту на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, энцефалопатии. Кроме того, метотрексат как слабая кислота может преципитировать в канальцах при низкой рН мочи, с последующим развитием ОПН в 1,8% случаев. Часто развивается гипокалиемический метаболический ацидоз и гипокальциурия. Алкализация мочи до рН > 7 уменьшает нефротоксичность и препятствует кристаллизации метотрексата в моче [Э. Чу и соавт., 2008; Иващенко М.А. и соавт., 1995; Hempel L. et al., 2003; Cohen I.J. et al., 2014; Csordás K. et al., 2011]. Существуют определенные факторы риска, которые могут способствовать снижению клиренса метотрексата и развитию ОПН. Среди них – возраст пациента, СКФ < 90 мл/мин, предшествующее

введению препарата повреждение почек, кислая реакция мочи ( $\text{pH} < 7.0$ ) до, во время, и после введения метотрексата, применение нефротоксических агентов, одновременное применение лекарственных препаратов потенцирующих задержку выведения метотрексата. А так же, наличие генетической детерминированности: полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C 677T), генов белков-переносчиков SLC19A1 (RFC1), ABCC2 (MRP2), тимидилатсинтетазы (TYMS), метионинсинтетазы редуктазы (MTRR) [Пименова М.А. и соавт., 2011; Mashhadi M.A. et al., 2012].

Ифосфамид (Ifosfamide) входит в группу противоопухолевых алкилирующих средств, используется в течение последних двух десятилетий для терапии различных опухолей взрослых и детей. Ифосфамид обладает большей противоопухолевой активностью, чем циклофосфамид. После применения ифосфамида с 1970 г., интерес к его использованию был снижен, из-за тяжелых случаев геморрагического цистита, вызванных метаболитом - акролеином. В последние годы это осложнение уменьшено, применением сопутствующей терапии препаратом месны (уромитексана). Синтетический антидот хелатирует акролеин, что позволяет защитить эпителий мочевого пузыря. Последующие изучения ифосфамида установили, что данный препарат обладает, так же выраженной нефротоксичностью. По данным литературы примерно 30% детей, получавших ифосфамид, страдают хронической почечной дисфункцией. Поражение может быть в любом сегменте или комбинации сегментов нефрона: клубочке, проксимальных или дистальных канальцах, собирательных канальцах. В случае применения ифосфамида наиболее часто патология присутствует в проксимальном канальце. Поражение клубочка, чаще носит вторичный характер. Тяжесть хронической нефропатии может варьировать от субклинической до тяжелой степени. Установлено, что около 1,4 - 5% детей, после терапии ифосфамидом развивают тяжелый синдром Фанкони [Hanly L. et al., 2009]. Терапия циклофосфамидом

(Cyclophosphamide) может осложняться уроотоксическим действием – токсичные метаболиты приводят к развитию «асептического» геморрагического цистита. Циклофосфамид и его метаболиты выводятся исключительно с мочой,  $T_{1/2}$  составляет 4-6 часов. Осложнение наблюдается со второй половины или к концу курса химиотерапии (боли при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, гематурия) [Э. Чу и соавт., 2008; Иващенко М.А. и соавт., 1995].

Dekkers I.A. и соавторы в период с 2003 по 2009 г. исследовали долгосрочную нефротоксичность у 763 взрослых перенесших интенсивное лечение по поводу опухолевого процесса различной этиологии в детском возрасте. В результате чего ими было установлено, что снижение СКФ наблюдалось у пациентов с односторонней нефрэктомией, а так же при сочетании лучевой терапии с применением цисплатина и ифосфамида. Альбуминурия выявлена при комбинированном лечении – нефрэктомия и лучевая терапия на брюшную полость. Персистирующие почечные повреждения были связаны с применением ифосфамида [Dekkers I.A. et., 2013].

Применение сопроводительной терапии так же может влиять на органы мочевой системы. Антибактериальные препараты, вызывая острый некроз канальцев, оказывают прямое токсическое влияние на почки [Тареева И.Е., 1987; Томилина Н.А. и соавт., 2009; Pannu N. et al., 2008]

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО) - критическое состояние в онкологии, вызванное спонтанным, либо индуцированным специфической терапией острым и массивным цитолизом опухолевых клеток с высвобождением внутриклеточных компонентов и характеризующееся метаболическими изменениями, острым повреждением почек приводящее к жизнеугрожающим осложнениям, полиорганной недостаточности и смерти [Darmon M. et al., 2010].

Возникновение и тяжесть синдрома лизиса опухоли зависят от: распространенности опухолевого процесса (большие опухолевые массы, инфильтрация органов), химиочувствительности опухоли (лимфобластные лимфомы и лимфома Беркитта, острые лейкозы), предрасполагающих факторов со стороны пациента (хронические заболевания почек), адекватности сопроводительной терапии [Seidemann S.K. et al., 1998; Alavi S. et al., 2006]. Huang S. и соавт. представили 18 клинических случаев с развитием острого синдрома лизиса опухоли у детей с В-клеточной лимфомой [Huang S. et al., 2011].

В патогенезе СОЛО важную роль играют метаболические, гемодинамические, ренальные и респираторные нарушения. При лизисе опухолевых клеток происходит высвобождение калия, фосфора, нуклеиновых кислот, которые метаболизируются в гипоксантин, ксантин, и наконец, в мочевую кислоту [Rajendran A. et al., 2012]. Почечная экскреция является основным средством для выведения уратов, ксантина и фосфатов. Нормальная функция почек при адекватной сопроводительной терапии обеспечивает маловероятность развития синдрома лизиса опухоли и справляется с метаболической нагрузкой. СОЛО развивается вследствие быстрого разрушения опухолевых клеток и одномоментного выброса внутриклеточных ионов, белков, нуклеиновых кислот и других метаболитов в межклеточное пространство и сосудистое русло, что может превышать пределы экскреторных возможностей почек [Ворожейкина Е.Г. и соавт., 2005; Andreoli S.P., 2009; Howard S.C. et al., 2011; Tazi. I. et al., 2011; Mahajan A. et al., 2002].

В условиях лактат-ацидоза, гипотензии, активации воспалительных реакций выведение почками продуктов массивного цитолиза замедлено. Слаборастворимые соли мочевой кислоты (ураты), ксантины и гипоксантины выпадают в осадок в кислой среде, преципитируют в почечных канальцах, что приводит к развитию острой уратной нефропатии. Это может приводить

к развитию почечной недостаточности, связанной с обструкцией просвета канальцев тонкого сегмента нефрона и нарушением почечного кровотока. Похожая ситуация наблюдается при гиперфосфатемии, за счет интратубулярного отложения фосфорно-кальциевых солей. Фосфаты кальция выпадают в осадок в щелочной среде, так же преципитируют в почечных канальцах, с развитием нефрокальциноза. Кристаллизация уратов и фосфатов в канальцах сопровождается выбросом медиаторов воспалительных реакций, приводящих к отеку, вазоконстрикции и дополнительной обструкции почечных канальцев, что приводит к острому повреждению почек [Cammalleri L., 2007].

Гиперкальциемическая нефропатия морфологически характеризуется отложением депозитов кальция на тубулярной базальной мембране, интерстициальным фиброзом, атрофией канальцев и кальцификацией клубочков. Клинически сопровождается артериальной гипертензией, гипостенурией, полидипсией и полиурией, мочевым синдромом без инфекции мочевыводящей системы, а так же уrolитиазом [Иващенко М.А. и соавт., 1995; Cario M.S. et al., 2004; Finke D. et al., 2000].

Синдром системного повреждения капилляров (Systemic Capillary Leak Syndrome - SCLS). Повышенная проницаемость капилляров характеризуется триадой симптомов: гипоальбуминемия, гипонатриемия, гиповолемия. Одной из причин является выброс цитокинов и вазоактивных субстанций на фоне массивного цитолиза. Осложнения – гипотензия, тубулярный некроз. Процесс чаще всего усугубляется поражением самих почек патологическим процессом. Результатом являются необратимые изменения в почечных канальцах, их некроз. Клинически степень повреждения почек определяется, главным образом, уровнем клубочковой фильтрации и почасового диуреза, в меньшей степени уровнем креатинина [Deera C. et. al., 2012; Marín G.R. 2012].

Развитие хронической нефропатии – еще одна важная проблема у пациентов, перенесших интенсивное лечение по поводу онкологического заболевания [Ильин Н.В., 2007; Zubowska M. et al., 2013; Dekkers I.A. et al., 2013].

### **1.5. Цистатин С и интерлейкин-18 – маркеры повреждения почек**

**Цистатин С** - протеин с молекулярной массой 13.36 kDa, состоит из 120 аминокислот и синтезируется в виде пребелка с 26-остатками сигнального пептида. Биосинтез цистатина С детерминируется CS73 геном, который располагается на коротком плече 20-й хромосомы. Цистатина С продуцируется ядро - содержащими клетками и обнаруживается практически во всех биологических жидкостях организма: в крови, моче, слюне, спинномозговой жидкости, молоке. При первичном обнаружении цистатин С был назван гамма – глобулином, а позже определен как ингибитор цистеиновых протеиназ [Каюков И.Г. соавт., 2012; Filler G. et al., 2005; Slocum J.L., 2012]. Цистеиновые протеиназы являются ферментами, которые участвуют во внутриклеточном катаболизме белков и пептидов [Tsigou E. et al., 2013]. Будучи ингибитором цистеиновых протеиназ (лизосомальных катепсинов В, Н, L, S) он блокирует их активность и, тем самым, осуществляемую ими деградацию внеклеточного матрикса. Таким образом, он стимулирует синтез или распад внеклеточных структур, в том числе и при инвазии злокачественных опухолей [Вельков В.В., 2011; Brguljan P.M. et al., 2007].

Маленькая молекулярная масса эндогенных белков давно предполагает рассматривать их как маркеры СКФ, так как они свободно фильтруются через клубочковые мембраны, цистатин С не является исключением. Установлено, что элиминация цистатина С из циркуляции более чем на 99% осуществляется почками, он свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах и не подвергается секреции. Положительный заряд при физиологическом рН

уровне облегчает его клубочковую фильтрацию [Filler G. et al., 2005; Nguyen M.T., 2007; Stefanowicz J. et al., 2012; Leger F., 2002].

В последнее столетие наиболее часто используемым лабораторным параметром для оценки СКФ, является креатинин сыворотки. Негативными моментами считается то, что креатинин зависит от мышечной массы, возрастает с увеличением роста, особенно у мальчиков. Потеря мышечной массы больным, например, при иммобилизации, постельном режиме, кахексии сильно снижают возможность использования креатинина, как СКФ – маркера, что привело к поиску новых эндогенных биомаркеров [Filler G. et al., 2005; Grubb A., 2010; Simon J. et al., 2011; Randers E. et al., 1999; Heinz K. R et al., 1999].

Цистатин - С как новый маркер оценки скорости клубочковой фильтрации впервые был представлен в 1985 г. [Gantzer M.L. et al., 2003]. Продукция цистатина С считается мало зависящей от мышечной массы, роста, пола, возраста, исключением является первый год жизни человека [Zhou H. et al., 2006; Goldstein S.L., 2007; Briguori C., 2014; Edelstein C.L., 2008]. Проведенные исследования выявили, что высокие уровни Цистатина С при рождении, в первый год постепенно снижаются и остаются относительно стабильными до 50 лет [Finney H. et al., 2000; Tsigou E. et al., 2013; Randers E. et al., 1999; Пашкова Ю.В., 2013].

Цистатин С, рассматривается с позиций самого точного эндогенного маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ), он признается так же, как показатель острого повреждения канальцев при токсических нефропатиях [Ferguson M.A. et al., 2008; Tesch G.H., 2010; Devarajan P. 2011; Naud J. et al., 2008; Yong K. et al., 2011; Barratt J. et al., 2007].

По данным Blufprand H.N. и соавт., цистатин С позволяет более надежно выявлять умеренные нарушения функции почек, чем сывороточный

креатинин у детей со злокачественными опухолями [Blufpand H.N. et al., 2011].

Herrero-Morín J.D. и соавт. при обследовании тяжелобольных детей показали, что уровни сывороточного креатинина были статистически не значимыми в группах с уровнем выше или ниже 80 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, подтверждающие низкую чувствительность сывороточного креатинина для выявления почечной дисфункции. Тогда как уровень сывороточного цистатина С более четко отражал острое повреждение почек [Herrero-Morín J.D. et al., 2007]. Некоторые авторы указывают, что цистатин С так же может служить предиктором необходимости и длительности проведения диализа на ранних сроках ОПП [Sushrut S. Waikar., 2008].

Комарова О.В. при обследовании детей с ХБП показала, что, цистатин С, может служить более ранним маркером снижения фильтрационной функции почек с негломерулярной патологией без гиперазотемии, но при наличии таких факторов прогрессирования болезни, как протеинурия и артериальная гипертензия [Комарова О.В., 2014].

В течение последних лет так же уделяется внимание обнаружению цистатина С в моче, ранее полагалось, что он в значимых количествах не обнаруживается и варьирует в референтном интервале 0,03-0,18 мг/л, и может быть измерен, иммуноферментным методом по случайной выборке. Но появляются исследования, что это не так, при нарушении канальцевой функции концентрация цистатина С в моче может возрасть в 200 раз [Вельков В.В. 2011; Копылова Ю.В. и соавт. 2010; Herget-Rosenthal S. et al 2004].

Цитокин **интерлейкин - 18 (IL-18)** – провоспалительный цитокин, впервые обнаружен в 1989г., в качестве IFN- $\gamma$  индуцирующего фактора, принадлежащий к семейству IL-1 [Dinarello C.A. et al., 2008; Анисимова Н.Ю., 2011]. Имеет молекулярную массу 18 kDa в активной форме и образуется из неактивной формы с молекулярной массой 24 kDa в результате расщепления

IL-1 $\beta$ -конвертирующим ферментом (IL-1 $\beta$ -converting enzyme). IL-18 был выявлен в клетках кроветворных и некроветворных линий, продуцируется макрофагами, а также Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, Купферовскими клетками, кератиноцитами, остеобластами, клетками коры надпочечников, эпителиальными клетками многих тканей и органов, фибробластами и клетками микроглии [Chirag R., 2008; Novick D., 2001; Лындин А.А. и соавт., 2011]. IL-18 осуществляет свои функции с помощью рецептора – IL-18R, который состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Блокада функции IL-18 происходит с помощью нейтрализующего антитела, IL-18-связывающего белка (IL-18СБ.) По данным проведенных исследований за счет способности активировать клеточный иммунитет IL-18 играет важную роль в формировании врожденного и приобретенного иммунитета, в развитии эффективного противoinфекционного иммунитета [Gracie J.A. et al., 2003; Naud J. et al., 2008].

IL-18 принимает участие в процессе ангиогенеза, увеличивая миграцию эндотелиальных клеток, а также повышает продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста эндотелия (PDEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и ангиогенина [Park S. и соавт., 2007; Соснина А.В. и соавт., 2013]. Полагают, что IL-18 обладает противоопухолевым эффектом, который осуществляется посредством стимуляции на первом этапе неспецифического, а затем посредством развития специфического иммунного ответа, являясь непосредственным индуктором IFN- $\gamma$ , стимулирует пролиферацию и активацию Th1 клеток, функции цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Кроме того, IL-18 обладает синергетическим эффектом с IL-12 в продукции ИФН- $\gamma$  и пролиферации Т-клеток [Кадагидзе З.Г., 2004; Якушенко Е.В., 2012; Щербина А.Ю., 2006; Robertson M. J. et al., 2006]. По данным литературы уровень IL-18 повышается при некоторых формах лимфом (Т-лимфом), солидных опухолях, за счет способности клеток злокачественных новообразований самостоятельно продуцировать

IL-18, который стимулирует опухолевую прогрессию [Kim K.E. et al., 2005]. Кроме того, IL-18 стимулирует инвазию и метастазирование, посредством увеличения синтеза матриксных металлопротеиназ клетками злокачественного новообразования и его микроокружения, а также повышает экспрессию молекул адгезии на эндотелии сосудов, способствующих миграции опухолевых клеток [Ishida Y. et al., 2004]. IL-18 усиливает пролиферацию клеток неоплазмы и синтез в них эндогенных кислородных радикалов, вызывающих экспрессию Fas L, что приводит к Fas-опосредованному апоптозу иммунокомпетентных клеток, контактирующих со злокачественным новообразованием [Park S. et al., 2007]. Активирует протеинкиназы MAPK (mitogen-activated protein kinase) в опухолевых клетках, увеличивая инвазивность последних [Gracie J.A., 2003].

IL-18 – являясь внутриклеточным цитокином, под действием нефротоксичных агентов и ишемии, после активации цистеин протеазой, каспазой -1, в проксимальных канальцах преобразуется в активную форму, выделяется в мочу [Parikh C.R. et al., 2004; Slocum J.L., 2012; Devarajan P., 2008; Аксау А., 2010].

IL-18, по данным литературы, является прогностическим маркером тяжести состояния и смертности на момент постановки диагноза ОПП [Parikh C.R. et al., 2004; Du Y. et al., 2011; Siew E.D. et al., 2010; Washburn K.K. et al., 2008].

IL-18 так же представляет собой одну из последних областей интереса как биомаркер токсичности при применении различных лекарственных средств [Campion S. et al., 2013].

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

С целью определения изменений в мочевой системе у детей с лимфомами нами проведено динамическое исследование следующих показателей: уровня креатинина и мочевины сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации; мочевого синдрома: протеинурии, гематурии, лейкоцитурии. Определена также функция концентрирования, экскреция солей с мочой, изменения почек по данным УЗИ, измерено артериальное давление. Проведено исследование новых маркеров почечного повреждения – цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови. Исследование вышеперечисленных параметров проводились у 40 больных лимфомами в динамике: до, на фоне и после окончания интенсивной полихимиотерапии. Анализ результатов исследования проведен в общей группе (40 пациентов) и отдельно в группах пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) – соответственно, у 28 и у 12 больных детей. Таким образом, было проанализировано в динамике у 40 больных минимум 120 результатов каждого из вышеперечисленных показателей.

### **2.1. Общая характеристика больных**

В исследование включено 40 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении БУЗ ВО «ВОДКБ№1» в период с 01.2008г. по 01.2014г. с впервые установленным диагнозом «лимфома» в возрасте от 3,4 до 17,5 лет; медиана возраста составила  $11,5 \pm 4,7$  лет. Среди детей было 17 девочек (42,5%) и 23 мальчика (57,5%).

Общая численность детского населения Воронежской области на 01.01.2014 г. в возрасте 0-17 лет составила 354 564 ребенка. Из пациентов с лимфомой, поступивших в стационар, 12(30%) составили дети, проживающие в г. Воронеже, 28(70%) пациентов госпитализировано из различных районов области. В структуре заболеваний онкогематологического отделения

химиотерапии БУЗ ВО «ВОДКБ №1 » на долю лимфом (лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом) приходится 17,9 % от первично госпитализированных онкологических больных. На рис. 2.1. и 2.2. представлена госпитализированная заболеваемость лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой на 100 тыс. детского населения за 6-ти летний период.

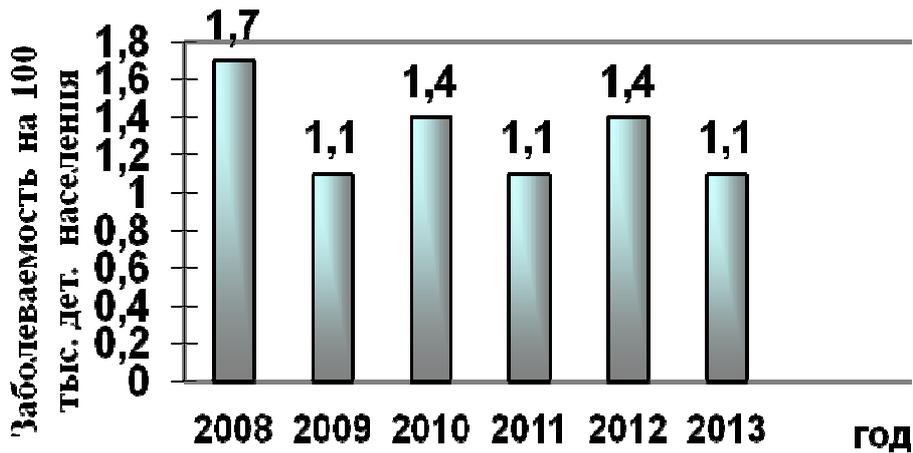


Рис. 2.1. Заболеваемость Лимфомой Ходжкина за 6-ти летний период.

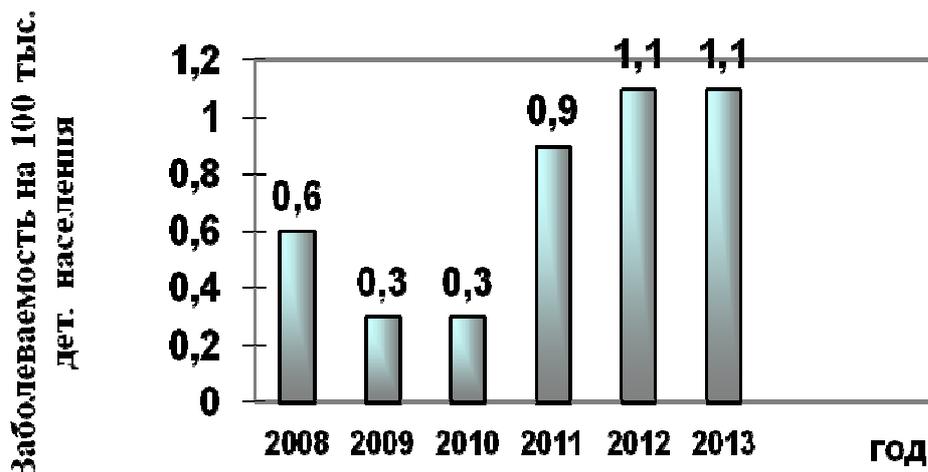


Рис. 2.2. Заболеваемость неходжкинской лимфомой за 6-ти летний период.

При анализе госпитализированной заболеваемости лимфомами детей Воронежской области установлено, что для лимфомы Ходжкина она составила в среднем 1,3 случая на 100 000 детского населения в год, при неходжкинской лимфоме 0,66 случая на 100 000 детского населения. Наибольшая заболеваемость детей лимфомами у детей отмечена в Нижнедевицком, Панинском, Павловском, Калачеевском районах. Данные районы расположены на западе и юге Воронежской области.

В обеих вышеупомянутых группах пациентов больше было сельских детей - 20 из 28 (71,4%) в группе ЛХ и 8 из 12 (66,7%) в группе НХЛ, но без достоверных различий по сравнению с детьми, проживающими в г. Воронеже. Большинство детей - 24 ребенка (60%) рождены от первой беременности, 10 детей (25,0%) - от второй, 3 пациента (7,5%) - от третьей и по 1 ребенку от 4,5 и 6 (по 2,5%, соответственно). Недоношенных из них было 2 ребенка (5,0%). Средний вес детей при рождении в группе ЛХ составил  $3568 \pm 452$  гр. и находился в пределах от 2685 до 4700 гр., медиана – 3600 гр. Средний вес при рождении в группе НХЛ составил  $3465 \pm 573$  гр. и находился в пределах от 2400 до 4400 гр., медиана 3625 гр.

В обеих группах преобладало число детей с неотягощенной наследственностью, их частота встречаемости была практически одинакова: в группе ЛХ – 78,6% (22 ребенка), в группе НХЛ – 75,0% (9 детей).

В группе ЛХ незначительно преобладали девочки - 53,6% (15 детей), тогда как в группе НХЛ значительно преобладали мальчики – 83,3% (10 детей) ( $p < 0,05$ ).

На рис. 2.3. указан возраст детей на момент дебюта заболевания (лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома).

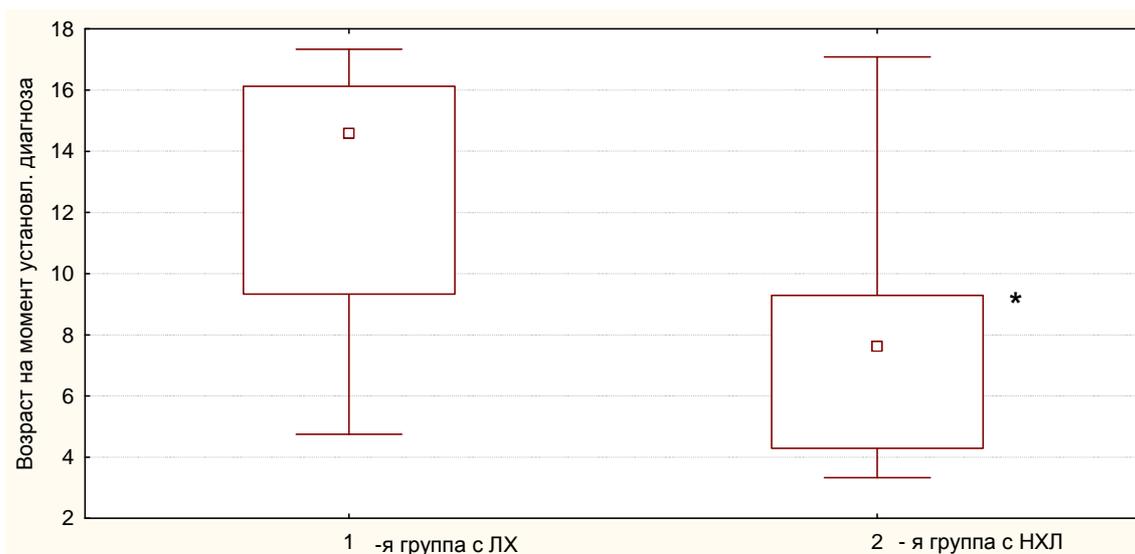


Рис. 2.3. Возраст детей на момент дебюта заболевания.  
Примечание: \*  $p < 0,05$  по отношению к группе с ЛХ.

**Первую группу** составили 28 (70,0%) детей, с лимфомой Ходжкина (ЛХ), в возрасте от 4,7 до 17,5 лет (в среднем -  $12,9 \pm 4,7$  лет). Инициальное стадирование лимфомы Ходжкина проводилось в соответствии с Международной клинической классификацией (Ann-Arbor, 1971г.). Диагностированы следующие стадии заболевания: II - у 12 детей (42,8%), III – у 11 пациентов (39,3%), IV – у 5 больных (17,5%). Распределение на терапевтические группы (ТГ) осуществлялось в зависимости от диагностированной стадии: к ТГ 1 – отнесены 3 пациента (10,7%), к ТГ-2 – 9 (32,1%) пациентов и к ТГ-3 – 16 (57,2%) больных. Симптомы интоксикации (по классификации – стадия «В») в дебюте ЛХ имели место у 19 (67,9 %) человек. Инициальные опухолевые массы более  $50 \text{ см}^3$  диагностированы у 14 (50,0%) пациентов в группе с ЛХ.

Окончательный гистологический диагноз устанавливали на основании гистологического исследования материала (лимфатический узел) и иммуногистохимического исследования. Нодулярный склероз выявлен у 25 пациентов (89,3%), смешанно-клеточный вариант у 2 больных (7,1%), лимфоидное преобладание у 1 ребенка (3,6%), лимфоцитарное истощение не диагностировалось ни у одного из пациентов.

Лечение детей с лимфомой Ходжкина проводилось преимущественно по протоколу DAL-HD - 90: мальчикам проводили 2 индукционных цикла ОЕРА, девочкам – ОРРА, с последующей консолидацией циклами СОРР. Так же лечение проводилось по протоколу - DAL-GРОН-2002 и схемам АВVD, ВЕАСОРР (рис. 2.4).

Лучевая терапия на зоны поражения проводилась в отделении лучевой терапии БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».

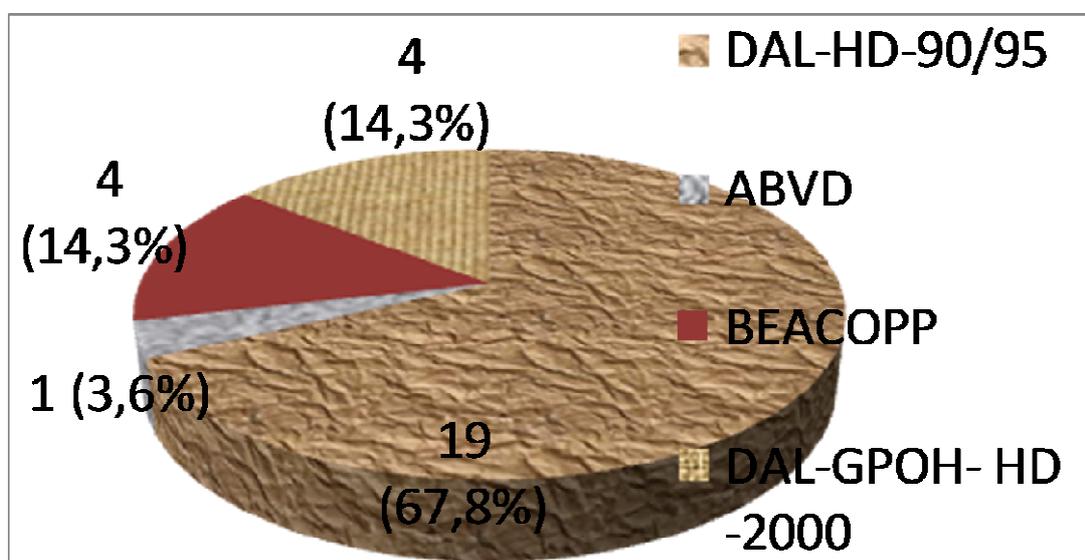


Рис. 2.4. Протоколы терапии, применяемые при лечении детей с лимфомой Ходжкина (описание протоколов см. стр. 18-19).

**Во вторую группу** были включены 12 детей (30,0%) с неходжкинской лимфомой (НХЛ), в возрасте от 3,4 до 17,1 лет (в среднем -  $8,4 \pm 4,5$  лет). Распределение по стадиям НХЛ устанавливалось в соответствии с классификацией S.Murphy: II стадия диагностирована у 7 детей (58,4%) (IIR - у 1 больного, IINR - у 6 пациентов), III стадия – у 4 больных (33,3%), IV стадия установлена у 1 пациента (8,3%). Распределение больных на группы риска в группе НХЛ так же осуществлялось в зависимости от диагностированной стадии: R1 - 1 (8,3%), R2 - 4 (33,3%) пациента, R3- у 7 больных (58,4%). Наиболее частой локализацией опухолевого процесса при лимфоме Беркитта

были органы и/или лимфатические узлы брюшной полости у 7 (87,5%) из 8 пациентов. Инициальные опухолевые массы более 50 см<sup>3</sup> имели место у 9 (75,0%) детей в группе больных с НХЛ. Диагноз НХЛ устанавливали на основании гистологического, иммуногистохимического исследования биопсийного материала. Выявлены следующие гистологические варианты НХЛ: лимфома Беркитта – у 8 (66,6%) больных, анапластическая крупноклеточная лимфома – у 2 (16,7%) детей, Т-клеточная-лимфобластная лимфома - у 2 (16,7%) пациентов.

Лечение детей с неходжкинской лимфомой осуществлялось по протоколам группы БФМ: для В-клеточных НХЛ - по протоколу NHL-BFM-90m пролечено 5 (41,6%) пациентов, с лимфомой Беркитта по протоколу NHL-BFM - 2004 m – 3 (25,0%) ребенка, 2 (16,7 %) пациента получили терапию по протоколу NHL-BFM -90m для не-В-НХЛ, 2-м (16,7%) больным проводилась терапия для АККЛ (рис. 2.5).

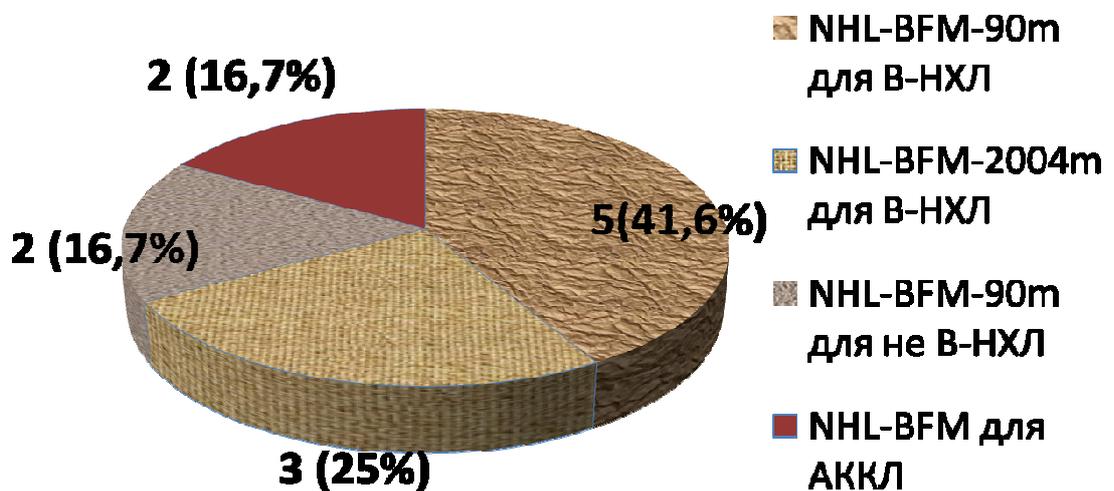


Рис. 2.5. Протоколы терапии, применяемые при лечении детей с неходжкинской лимфомой.

## 2.2. Методы исследования

Перед началом лечения всем пациентам с лимфомами проводилось комплексное обследование, включающее тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные исследования крови и мочи, визуализирующие методы диагностики (УЗИ органов брюшной полости, почек, РКТ органов грудной и брюшной полости). С целью уточнения основного диагноза проведено морфологическое исследование костного пунктата, трепанобиоптата (при ЛХ), биоптата лимфатических узлов, гистологическое исследование субстрата опухоли, цитохимическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое/ иммуногистохимическое исследования.

Злокачественный процесс всегда сопровождается изменениями не только клинического характера, но и лабораторными, а также визуализирующими параметрами. Мы проанализировали показатели стандартного лабораторного обследования у 40 детей с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами до начала терапии с целью определения активности опухолевого процесса. Данные представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1.

Характеристика инициальных лабораторных параметров у пациентов со злокачественными лимфомами в анализируемых группах.

Показатель	Лимфома Ходжкина (n = 28)	Неходжкинские лимфомы (n = 12)
Абсолютное количество лейкоцитов (*10 <sup>9</sup> /л)	8,9 ± 5,4	7,0 ± 3,1
Относительное количество лимфоцитов (%)	22,9 ± 12,7	53,1 ± 17,4
Гемоглобин (г/л)	118 ± 14,6	114 ± 23,1
СОЭ (мм/час)	33 ± 18	15 ± 8
Общий белок (г/л)	76 ± 7	61 ± 7
СРБ (мг/л)	48,4 ± 9,1	24,5 ± 7,0
ЛДГ (Ед/л)	293 ± 125	745 ± 551

Как видно из данных таблицы 2.1., выявлены классические признаки разных видов лимфом: у больных с лимфомой Ходжкина - лимфоцитопения и увеличенная СОЭ, у больных с неходжкинскими лимфомами высокая активность ЛДГ.

При тщательном клинико-инструментальном обследовании выявлено, что на момент госпитализации отечный синдром (плеврит и/или асцит) выявлен у 4(10%) больных: у 1-го (3,7%) из группы ЛХ и у 3-х (25,0%) из группы НХЛ. Данные полостные отеки, вероятнее всего, имели специфический характер.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) без и с контрастным усилением позволила выявить у 3 (25,0%) детей с НХЛ, обструкцию мочевых путей опухолевыми массами до начала интенсивного лечения.

Всем больным с целью диагностики поражения мочевой системы проводился следующий комплекс обследования в динамике. Определение наличия артериальной гипертензии (АГ) оценивалось на основании ежедневного трехкратного измерения артериального давления (АД) у детей с лимфомой. За нормальное артериальное давление (АД) принимали значение, которое находилось в пределах 10-89 перцентиля кривой распределения АД в популяции детей Воронежской области [Настаушева Т.Л. и др., 2006]. Значения АД  $\geq$  95-го перцентиля оценивали как - артериальная гипертензия.

Уровень креатинина сыворотки измерялся кинетическим методом Яффе (верхняя граница нормы для детей до 16 лет - 0,7 мг%, верхняя граница для детей старше 16 лет: девочки – 1,09 мг%, мальчики – 1,25 мг%). Измерения выполнялись на анализаторе Olympus (Япония). Исследование уровня мочевины проводилось уреазным методом (верхняя граница нормы для детей до 16 лет - 6,4 ммоль/л, верхняя граница для детей старше 16 лет – 7,2 ммоль/л). Скорость клубочковой фильтрации определялась расчетным методом по формуле Schwartz G.J.:

СКФ = Рост (см)/Креатинин сыв. (мг %) × коэффициент,  
где коэффициент равен 0,55 (дети 2–12 лет, девочки старше 12 лет) и 0,7 (мальчики старше 12 лет). Результат выражен в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, анализ мочи по Каковскому-Аддису. Гематурию определяли по наличию более 1000 эритроцитов в 1 мл мочи; лейкоцитурию более 2000 лейкоцитов в 1 мл мочи, протеинурию качественным методом с реактивом Ларионовой, при наличии белка >0,033 г/л. Микроальбуминурия определялась иммунотурбидиметрическим методом, при альбумине мочи более 25 мг/л.

С целью оценки концентрационной функции почек проводился анализ мочи по Зимницкому (в периоды без применения инфузионной терапии). Наличие порций мочи с относительной плотностью 1018 и более свидетельствовали о сохранной концентрационной способности почек.

Бактериологическое исследование мочи проводилось с помощью оценки трехкратных посевов мочи на среды – кровяной агар, Urine Culture. Значимой бактериурией считалось 100 тыс. КОЕ в 1 мл. мочи.

Исследование суточной экскреции солей с мочой проводили турбидиметрическим методом с помощью анализатора «LIASYS». Суточная экскреция солей рассчитывалась с учетом концентрации креатинина в моче. В качестве нормативных показателей использовались результаты экскреции солей у 40 практически здоровых детей (данные Сильверстовой Л.А., 1992г.) [Насташева Т.Л. и соавт., 2012].

Стадию острого повреждения почек (ОПП) у детей с лимфомами определяли по критериям RIFLE (2004 г., табл. 2.2).

Таблица 2.2

**RIFLE – классификация острого повреждения почек**

	СКФ критерии	Критерии диуреза
--	--------------	------------------

<b>Risk</b> (риск)	Нарастание Scr x 1,5 или снижение СКФ более чем на 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/час x 6 часов
<b>Injury</b> (повреждение)	Нарастание Scr x 2 или снижение СКФ более чем на 50%	Диурез < 0,5 мл/кг/час x 12 часов
<b>Failure</b> (недостаточность)	Нарастание Scr x 3 или снижение СКФ более чем на 75% или Scr > 4 мг/дл (> 354 мкмоль/л), с быстрым нарастанием > 0,5 мг/дл (> 44 мкмоль/л)	Диурез < 0,3мл/кг/час x 24 часов или анурия x 12 часов
<b>Loss</b> (утрата функции почек)	Персистирующая ОПН = полной потери функции почек > 4 недель	
<b>ESKD</b> (терминальная почечная недостаточность)	Терминальная почечная недостаточность > 3 мес.	

Для определения ОПН у пациентов мы оценивали уровень сывороточного креатинина и СКФ, так как диурез нами не мог использоваться в виду сопроводительной инфузионной терапии.

В качестве новых маркеров острого повреждения почек проведено количественное определение цистатина С в сыворотке крови и моче, «сэндвич» методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов реактивов Biovendor (Чехия) (референсные значения для уровня цистатина С в сыворотке крови  $1,01 \pm 0,30$  мг/л). А так же количественное определение уровня интерлейкина – 18 в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов Bender MedSystems (США – Австрия). Верхняя граница нормы для интерлейкина-18 в сыворотке крови - 280 пг\мл.

Постановка реакций производилась на оборудовании УНИПЛАН - анализаторе №2787.

Литературные данные обосновывают стратегии, в которых отдельно или совместно цистатин С и креатинин используются для оценки СКФ как у

взрослых, так и у детей, одновременно принимая во внимание клинические данные [Grubb A. et al., 2010; Vaccheta J. et al., 2011; Basu R.K. et al., 2011; Zappitelli M., 2006]. Нами определена скорость клубочковой фильтрации расчетным методом с использованием формул: Schwartz G.J. [2009]; Grubb A. и соавт. [2005]; Zappitelli M. и соавт. [2005; 2006] Bouvet Y. и соавт. [2006].

Оценка результатов обследования больных, включенных в данную работу, проводилась на трех этапах пребывания больного в стационаре: при поступлении ребенка - до начала полихимиотерапии, на фоне интенсивной полихимиотерапии и после окончания терапии, преимущественно в период ремиссии.

Таким образом, было проанализировано в динамике у 40 больных минимум 120 результатов каждого из вышеперечисленных показателей.

До занесения полученных данных в специально разработанную карту у всех пациентов и/или их законных представителей получено информированное, добровольное, письменное согласие на участие в исследовании.

### **2.3. Статистический анализ**

Анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки «Statistica 6.1». Среднее значение представлено совместно со стандартным или среднеквадратичным отклонением (СКО), а в некоторых случаях в виде пределов изменения его в 95% доверительном интервале (ДИ). Графическое представление результатов статистического анализа осуществлялось с использованием блоковых графиков (диаграмм размаха) для отражения параметров положения (среднего значения или медианы) и параметров рассеивания (СКО, верхней и нижней квантили, минимального и максимального значения в выборке). Для выявления значимых различий между зависимыми группами использовали t-критерий Стьюдента для связан-

ных выборок при выполнении условий – согласия эмпирического распределения выборок с нормальным и равенством дисперсий в группах. Равенство дисперсий в группах проверялось посредством применения F-критерия Фишера. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

Для проверки нормальности распределения в исследуемых выборках использовалось построение гистограмм с наложением кривой нормального распределения и оценкой его параметров по выборке, а также графики распределений на «вероятностной бумаге». Решение об использовании параметрических методов анализа принималось после анализа результатов по критерию Шапиро-Уилка, рекомендованный в ГОСТР ИСО 5479-2002. В большинстве случаев были использованы непараметрические методы анализа. Для сравнения каждого из исследуемых параметров на разных этапах пребывания больных в стационаре был использован двухмерный дисперсионный анализ по Фридману (непараметрический ANOVA повторных измерений). Показатели выживаемости рассчитывались по критерию Вилкоксона-Гехана. Многофакторный анализ прогностических признаков выполнялся методом регрессии по Коксу. Сравнительный анализ признаков между группами пациентов проводился с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Глава 3. ПОКАЗАТЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ЛИМФОМАМИ В ДИНАМИКЕ

#### 3.1. Уровень креатинина, мочевины и функции почек у детей с лимфомами в динамике

В данном разделе нами проанализированы показатели креатинина, мочевины, скорости клубочковой фильтрации и относительной плотности мочи (функции концентрирования) у больных лимфомами в общей группе (40 пациентов) и отдельно в группах пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) – соответственно, 28 и 12 больных детей. Исследования проводились в динамике: до начала терапии, на фоне терапии и после ее окончания.

Уровень **креатинина** сыворотки крови до начала терапии в общей группе больных составил  $0,69 \pm 0,16$  мг%, на фоне интенсивной химиотерапии зафиксировано его повышение до  $0,88 \pm 0,19$  мг%, у 18 (45,0%) пациентов ( $p < 0,05$ ). После окончания терапии показатели креатинина вновь снизились до уровня  $0,70 \pm 0,26$  мг% (рис. 3.1).

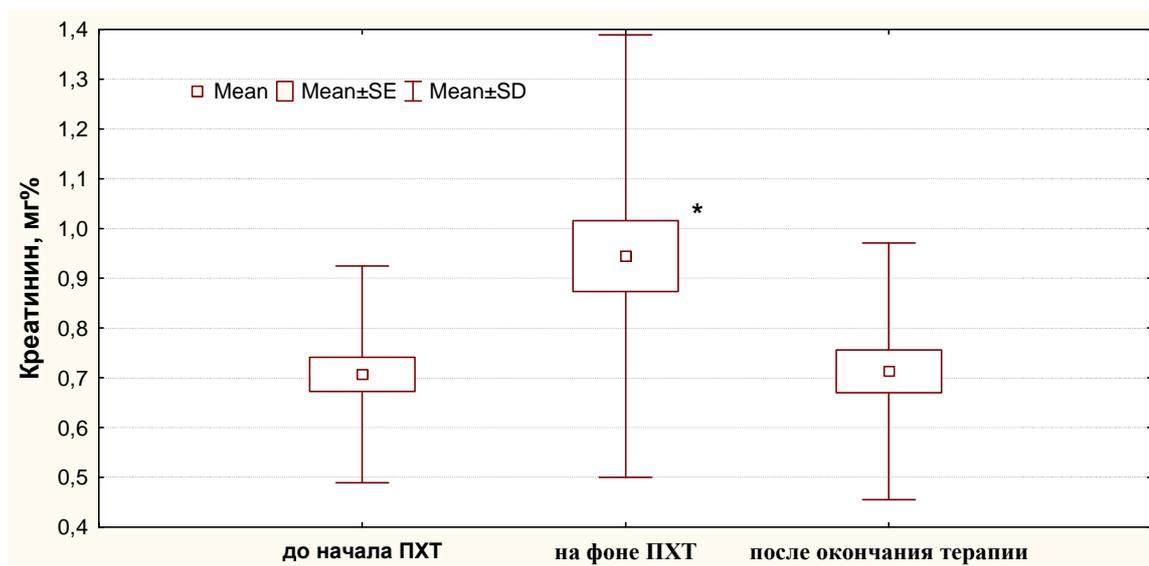


Рис. 3.1. Уровень креатинина в динамике в общей группе детей с лимфомами

*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем до начала и после окончания терапии.

У детей с лимфомой Ходжкина на момент поступления в стационар среднее значение уровня креатинина составило  $0,73 \pm 0,14$  мг%, значения выше нормы были зафиксированы у 5 (17,8%) пациентов. На фоне блоков полихимиотерапии средний уровень креатинина повысился до  $0,90 \pm 0,2$  мг%, ( $p < 0,05$ ); значения выше нормативных были отмечены уже у 14 (50,0%) детей. На момент завершения интенсивной терапии средний уровень креатинина снизился до нормальных значений и составил  $0,68 \pm 0,15$  мг% (рис. 3.2). У 5 из 26 детей, завершивших лечение (19,2%), уровень креатинина оставался повышенным.

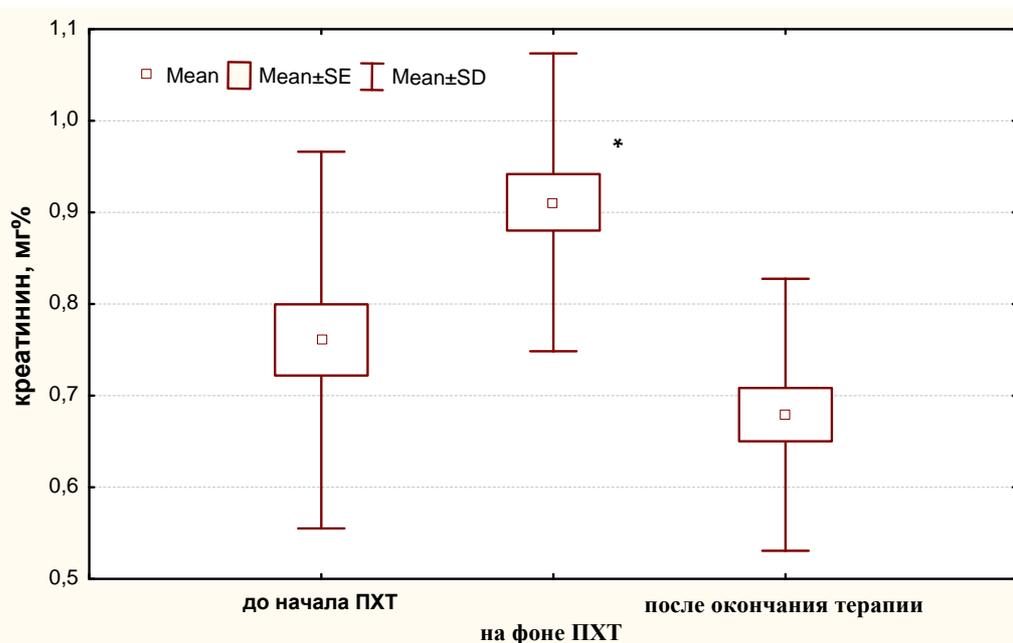


Рис. 3.2. Уровень креатинина в динамике у детей с лимфомой Ходжкина

*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исследованием до начала и после окончания терапии.

У детей с неходжкинскими лимфомами до начала химиотерапии уровень креатинина составлял  $0,57 \pm 0,16$  мг% и не превышал нормативных значений ни у одного из пациентов. На фоне проведения интенсивных блоков полихимиотерапии уровень креатинина повысился в среднем до  $1,0 \pm 0,25$  мг%, превышая нормальные значения у 4 (33,3%) пациентов. После заверше-

ния лечения уровень креатинина составил в среднем  $0,79 \pm 0,45$  мг% и был выше нормальных значений только у 1 (10,0%) из 10 пациентов, завершивших лечение (рис. 3.3.).

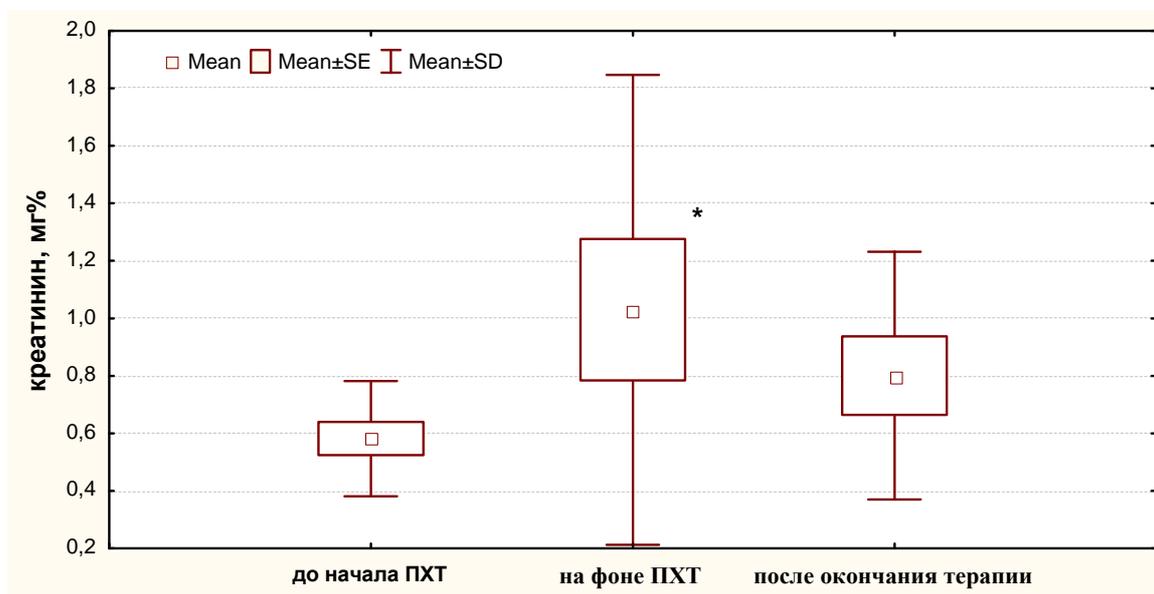


Рис. 3.3. Уровень креатинина в динамике у детей с неходжкинскими лимфомами

*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исследованием до начала и после окончания терапии.

В табл. 3.1. представлены сравнительные значения уровня креатинина сыворотки крови у двух групп больных (ЛХ и НХЛ) в динамике. Отмечены достоверные различия по уровню креатинина сыворотки у больных до начала терапии: у пациентов с ЛХ он был выше ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.1.  
Уровень креатинина сыворотки крови у детей с лимфомами в динамике

Группы больных	Уровень креатинина (мг%)		
	До начала терапии	На фоне терапии	После окончания терапии
Первая группа (ЛХ) (n = 28)	$0,73 \pm 0,14^*$	$0,90 \pm 0,2$	$0,68 \pm 0,15$
Вторая группа (НХЛ) (n = 12)	$0,57 \pm 0,16$	$1,0 \pm 0,25$	$0,79 \pm 0,45$

*Примечание:* \* - достоверные различия при  $p < 0,05$

Уровень **мочевины** до начала терапии в общей группе больных составил  $4,4 \pm 1,5$  ммоль/л; на фоне интенсивного лечения зафиксировано его нарастание до  $8,1 \pm 2,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), с превышением нормальных значений у 30 (75,0%) пациентов. После окончания интенсивной терапии показатели мочевины снизились и составили  $4,6 \pm 2,7$  ммоль/л (рис. 3.4).

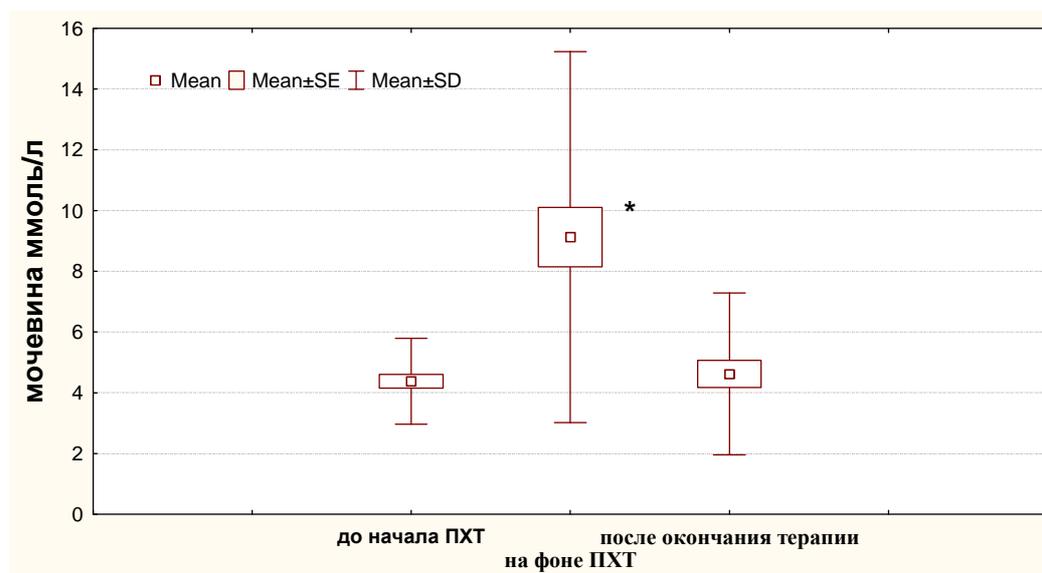


Рис. 3.4. Уровень мочевины в динамике в общей группе детей с лимфомами.

*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исследованием до начала и после окончания терапии.

У детей с лимфомой Ходжкина на момент поступления в стационар среднее значение уровня мочевины составило  $4,3 \pm 1,3$  ммоль/л, показатель выше нормы зафиксирован только у 1 (3,6%) пациента. На фоне блоков полихимиотерапии средний ее уровень повысился до  $7,9 \pm 2,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); значения выше нормальных были отмечены у 19 (67,8%) детей. На момент завершения интенсивной терапии средний уровень мочевины снизился до нормальных значений и составил  $4,0 \pm 1,5$  ммоль/л (рис. 3.5), но у 2 из 26 детей (8,0%), завершивших лечение, он оставался выше нормы и после завершения ПХТ.

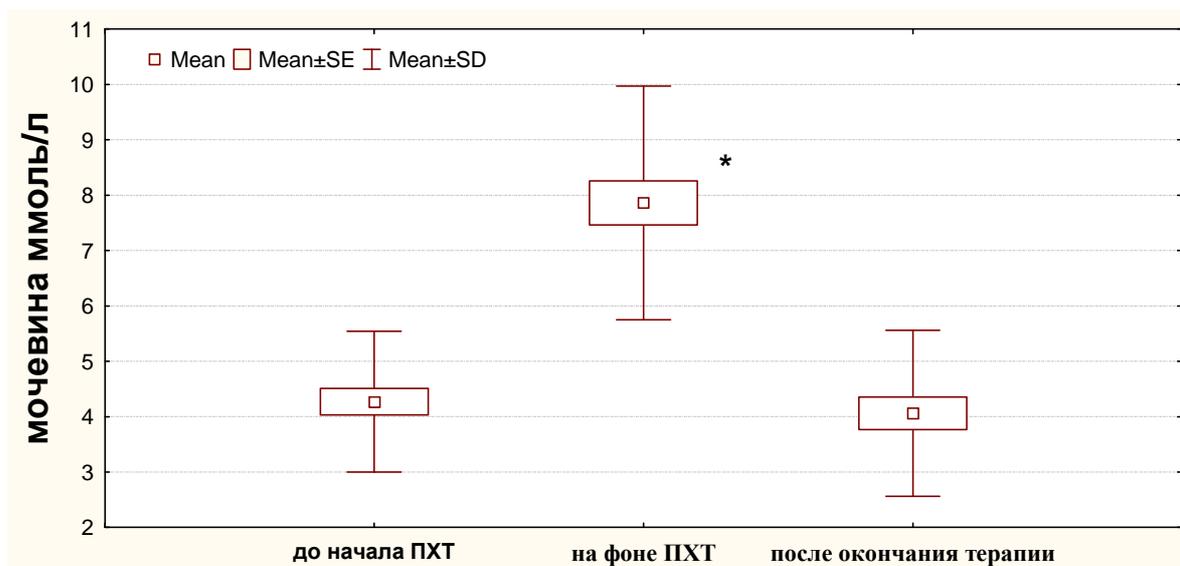


Рис. 3.5. Уровень мочевины в динамике у детей с лимфомой Ходжкина.  
 Примечание: \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исследованием до начала и после окончания терапии.

У детей с неходжкинскими лимфомами при поступлении ребенка в стационар уровень мочевины в среднем составил  $4,7 \pm 1,7$  ммоль/л, превышение нормы отмечено у 2 (16,7%) пациентов. На фоне проведения интенсивной терапии зафиксировано достоверное нарастание уровня мочевины в среднем до  $12,3 \pm 2,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), с максимальным уровнем 43 ммоль/л у пациентки на фоне острого повреждения почек. В 11 (91,7%) случаев дети с НХЛ имели высокий уровень мочевины на фоне проведения полихимиотерапии. В период ремиссии уровень мочевины снижался, составив в среднем  $6,1 \pm 4,3$  ммоль/л (рис. 3.6), но у 2 из 10 (20%) пациентов в первый месяц без применения интенсивной терапии уровень мочевины сохранялся выше нормы.

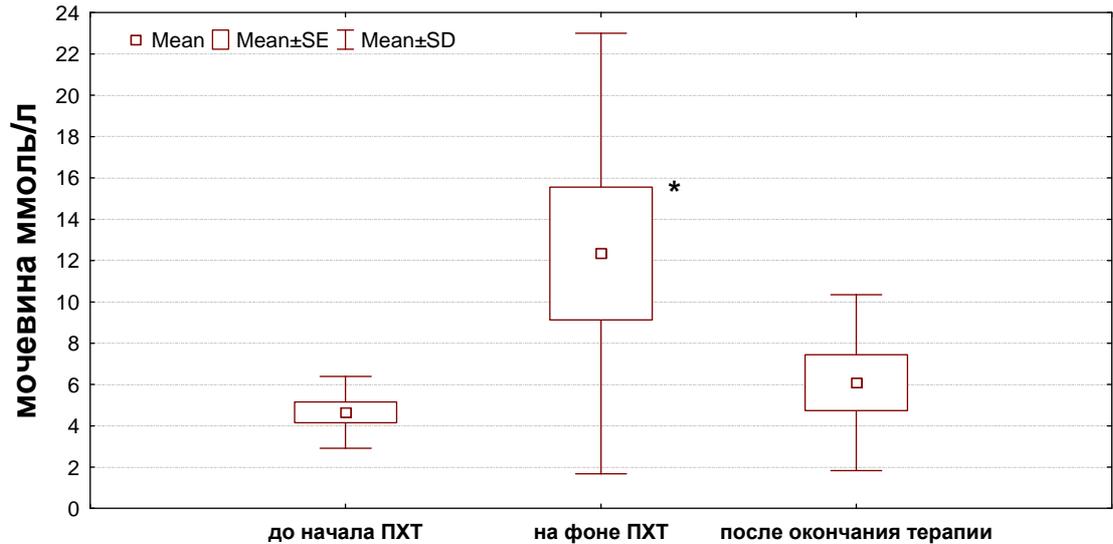


Рис. 3.6. Уровень мочевины в динамике у детей с неходжкинскими лимфомами.

*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исследованием до начала и после окончания терапии.

Сравнительные данные по уровню мочевины в сыворотке крови у пациентов двух групп (ЛХ и НХЛ) на трех этапах стационарного наблюдения представлены в таблице 3.2. Достоверных различий показателей между пациентами двух групп до начала терапии выявлено не было, на фоне терапии отмечена тенденция к более высоким цифрам данного показателя у больных с НХЛ, такая же тенденция отмечена и после окончания терапии.

Таблица 3.2.

Уровень мочевины сыворотки крови у детей с лимфомами в динамике

Группы Больных	Уровень мочевины (ммоль/л)		
	До начала терапии	На фоне терапии	После окончания терапии
Первая группа (ЛХ) (n = 28)	4,3 ± 1,3	7,9 ± 2,1	4,0 ± 1,5
Вторая группа (НХЛ) (n = 12)	4,7 ± 1,7	12,3 ± 2,2	6,1 ± 4,3

В клинической практике фильтрационную функцию почек принято оценивать по скорости очищения креатинина, в последнее время широко распространена расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по спе-

циальным математическим формулам. В педиатрической практике используется формула, предложенная Шварцем (Schwartz G.J., 1976).

При определении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Шварца, нами получены следующие результаты: СКФ в общей группе больных до начала терапии составила в среднем  $125,0 \pm 20,9$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , на фоне интенсивной полихимиотерапии отмечено снижение функции фильтрации почек до  $98,3 \pm 20,0$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , что было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) значений в периоде до начала ПХТ. Уровень ниже нормы наблюдался у 10 (25,0%) детей. В периоде ремиссии СКФ нормализовалась, составив в среднем  $126,8 \pm 30,6$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  (рис. 3.7).

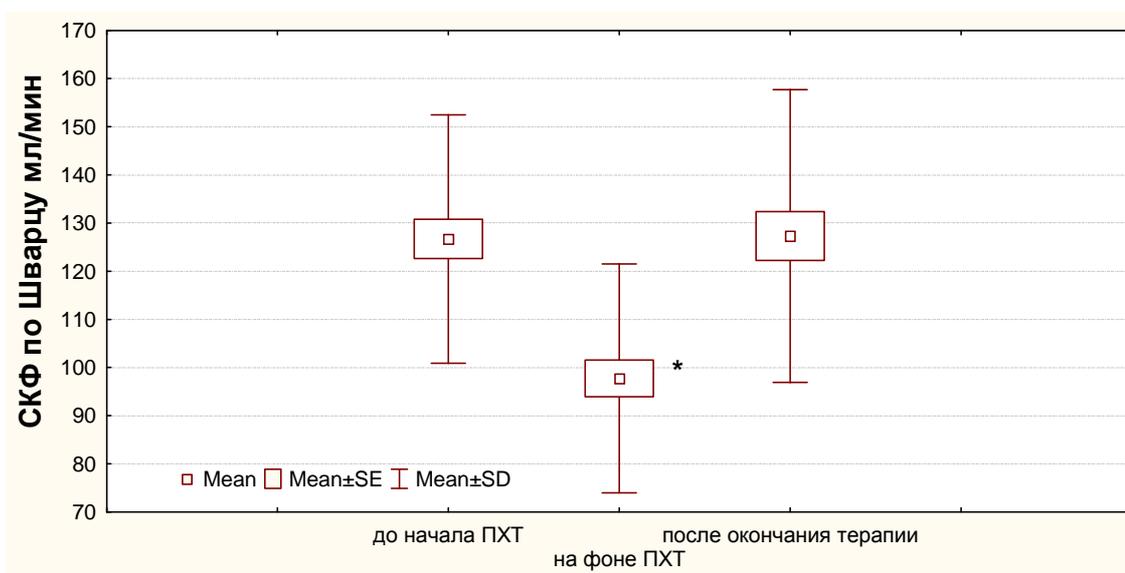


Рис. 3.7. СКФ в общей группе больных с лимфомами

*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до начала и после окончания терапии.

СКФ у детей с лимфомой Ходжкина до начала терапии составляла в среднем  $123,9 \pm 23,0$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , детей со снижением СКФ не встретилось; на фоне проведения ПХТ средние значения СКФ снизились до  $99,6 \pm 16,8$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ . Значения ниже нормы были у 6 (21,4%) пациентов, причем у 3 (10,7%) пациентов СКФ была ниже  $80 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ . После окончания

терапии среднее значение СКФ больных возросло до  $134,2 \pm 25,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, детей со снижением СКФ не встретилось (рис. 3.8).

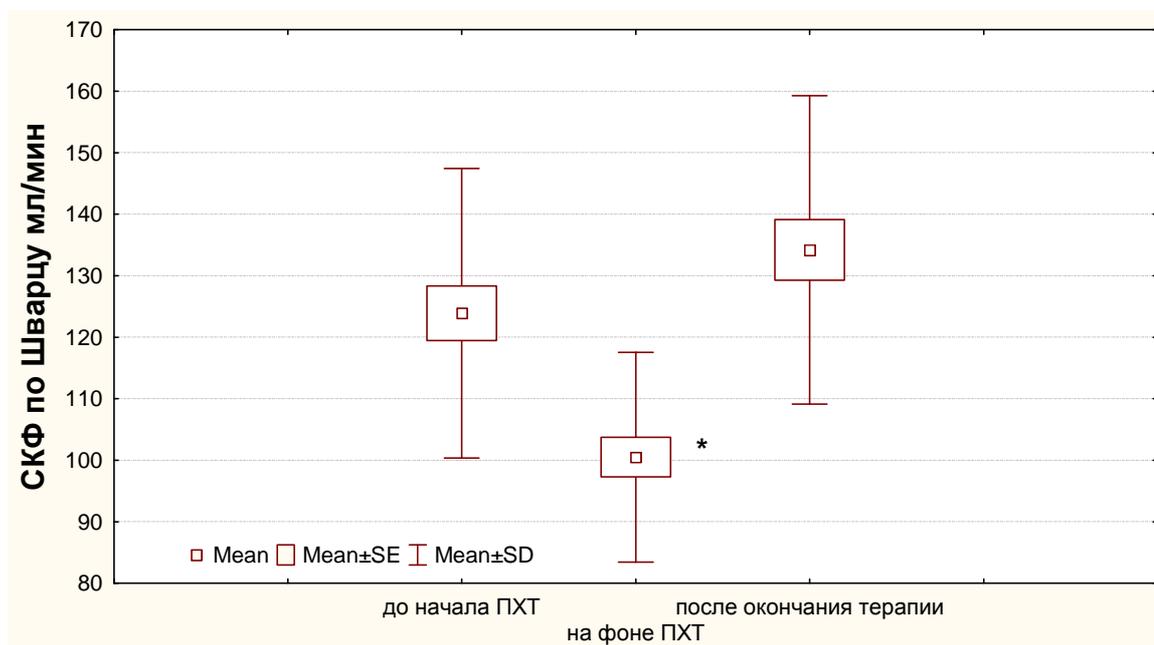


Рис. 3.8. СКФ у детей с лимфомой Ходжкина.

Примечание: \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до начала и после окончания терапии.

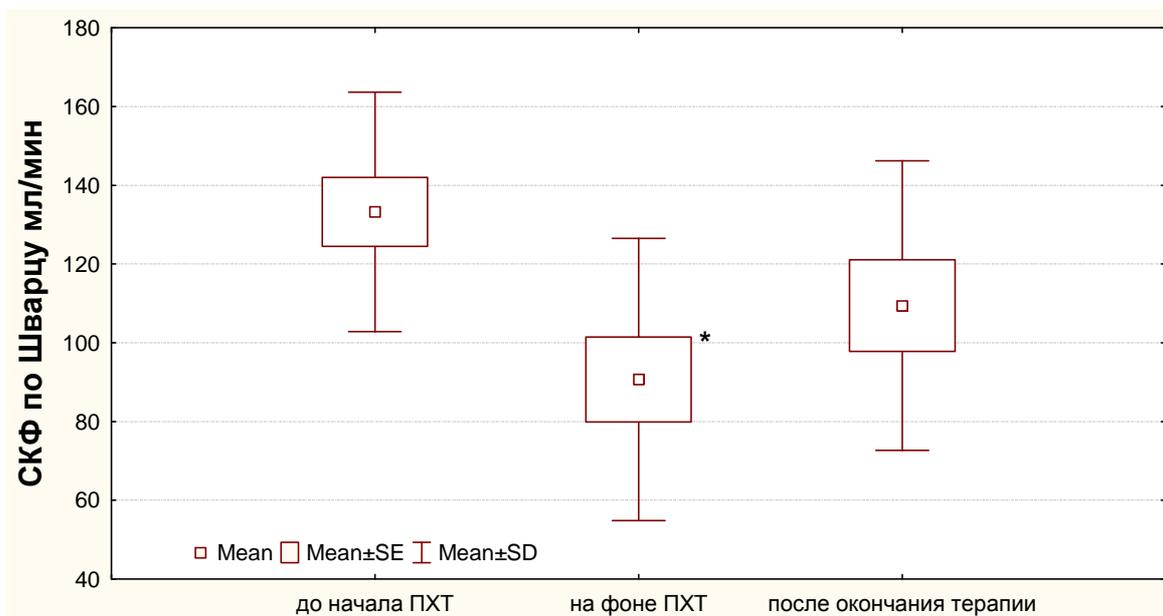


Рис. 3.9. СКФ у детей с неходжкинскими лимфомами

Примечание: \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до начала и после окончания терапии.

Среднее значение СКФ у пациентов с неходжкинскими лимфомами до начала проведения интенсивной ПХТ составило  $124,6 \pm 14,3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, во время проведения терапии СКФ снижалась до  $90,7 \pm 28,3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, причем у 4 из 12 (33,3%) больных она составила менее 80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. После окончания лечения СКФ возросла до  $109,4 \pm 36,6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (рис. 3.9), но была достоверно ниже, по сравнению с больными ЛХ.

В таблице 3.3 представлены сравнительные значения СКФ у двух групп больных (ЛХ и НХЛ) в динамике. Как видно из таблицы, достоверные различия по СКФ отмечены в группах больных только после окончания терапии: у пациентов с НХЛ она была меньше ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.3.

Группы больных	СКФ у детей с лимфомами в динамике СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>		
	До начала терапии	На фоне терапии	После окончания терапии
Первая группа (ЛХ) (n = 28)	$123,9 \pm 23,0$	$99,6 \pm 16,8$	$134,2 \pm 25,0^*$
Вторая группа (НХЛ) (n = 12)	$124,6 \pm 14,3$	$90,7 \pm 28,3$	$109,4 \pm 36,6$

*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой больных НХЛ.

Исследование концентрационной функции почек у детей с лимфомами проводилось в периоды терапии без применения инфузии. В общей группе пациентов до начала терапии среднесуточная относительная плотность мочи составила  $1020 \pm 4$ , между блоками интенсивной терапии она составила  $1019 \pm 6$ , и после проведения ПХТ  $1021 \pm 5$  соответственно, значимых отличий не зафиксировано (рис. 3.10).

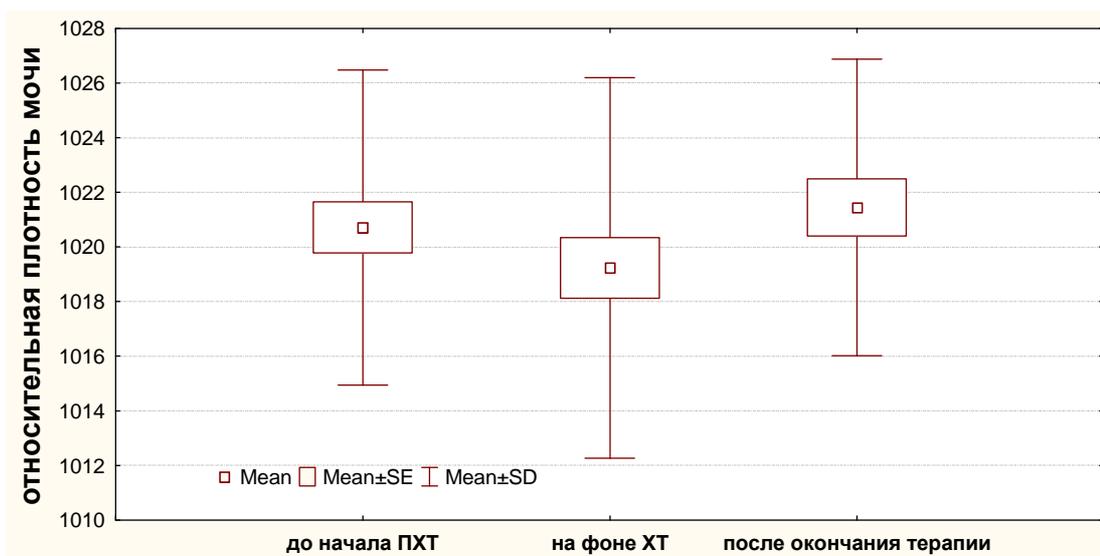


Рис. 3.10. Относительная плотность мочи в общей группе детей с лимфомами

В группе пациентов с ЛХ до начала терапии относительная плотность мочи составила  $1021 \pm 6$ , во время интенсивного лечения -  $1020 \pm 5$ , после лечения -  $1022 \pm 5$  (рис. 3.11). Значимых отличий также не отмечено.

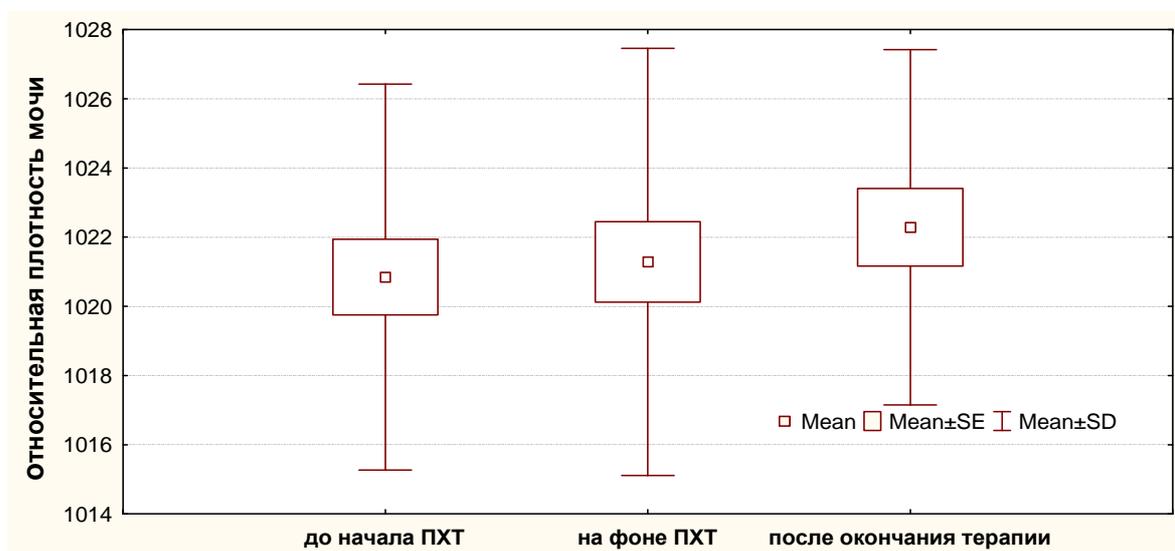


Рис. 3.11. Относительная плотность мочи у детей с лимфомой Ходжкина

В группе пациентов с неходжкинскими лимфомами до начала терапии относительная плотность мочи составила  $1020 \pm 6$ , в период проведения интенсивного лечения отмечалось снижение плотности мочи до  $1014 \pm 6$ , а после завершения ПХТ она вновь повысилась до  $1018 \pm 5$  (рис. 3.12), то есть за-

фиксировано достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение данного показателя на фоне терапии.

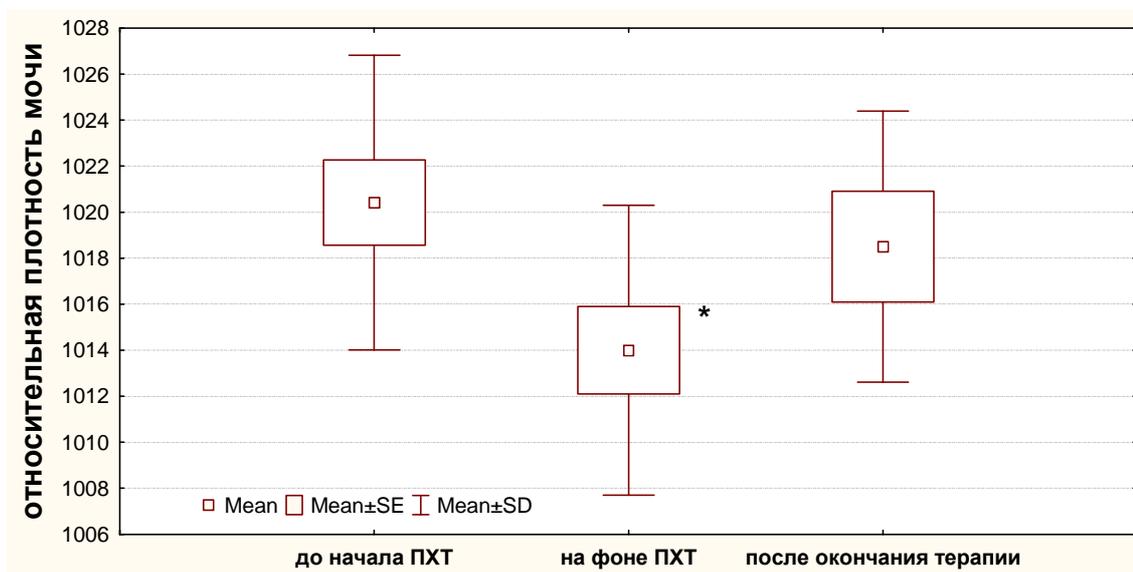


Рис.3.12. Относительная плотность мочи у детей с неходжкинскими лимфомами

*Примечание:* \* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до начала и после окончания ПХТ.

Сравнительные данные по относительной плотности мочи у детей с лимфомами в динамике представлены в таблице 3.4. Из таблицы видно, что в группе пациентов с НХЛ отмечено достоверное снижение плотности мочи на фоне проведения ПХТ по сравнению с больными с ЛХ.

Таблица 3.4.

Относительная плотность мочи у детей с лимфомами в динамике

Группы больных	Относительная плотность мочи		
	До начала терапии	На фоне терапии	После окончания терапии
Первая группа (ЛХ) (n = 28)	1020 ± 5	1021 ± 6	1022 ± 5
Вторая группа (НХЛ) (n = 12)	1020 ± 6	1014 ± 6*	1018 ± 5

*Примечание:* \* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателя первой группы.

Таким образом, нами установлено, что в общей группе больных лимфомами уровни креатинина и мочевины повышались на фоне проведения ПХТ, а СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, снижалась. После окончания терапии уровни креатинина, мочевины и СКФ возвращались к нормальным значениям. При исследовании данных параметров в отдельных группах больных (ЛХ и НХЛ) обнаружены некоторые различия: у детей с лимфомой Ходжкина на момент поступления в стационар значения креатинина выше нормы были зафиксированы у 17,8% пациентов, на фоне ПХТ значения выше нормативных были отмечены уже у 50,0 % детей, причем у 19,2% детей, завершивших лечение, уровень креатинина оставался повышенным. У детей с неходжкинскими лимфомами до начала химиотерапии уровень креатинина не превышал нормативных значений ни у одного из пациентов, на фоне проведения ПХТ он превысил норму у 33,3% больных. После завершения лечения уровень креатинина был выше нормы только в 10% случаев. Что касается уровня мочевины, то у детей с лимфомой Ходжкина на момент поступления в стационар показатель выше нормы зафиксирован у 3,6 % пациентов, на фоне ПХТ - у 67,8 % детей, и у 8,0% детей он оставался выше нормы и после завершения ПХТ. У детей с НХЛ при поступлении ребенка в стационар превышение нормативного уровня мочевины отмечено у 16,7 % пациентов, то есть в 5 раз чаще, чем у пациентов с ЛХ, на фоне ПХТ 91,7 % детей с НХЛ имели уровень мочевины выше нормативного. После завершения терапии у 20,0% пациентов в первый месяц уровень мочевины был выше нормы. При диагнозе «Лимфома Ходжкина» детей со снижением СКФ, до начала ПХТ, не встретилось; на фоне проведения ПХТ средняя СКФ ниже 80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечена у 10,7% пациентов. СКФ у пациентов с неходжкинскими лимфомами до начала терапии не была сниженной, на фоне проведения терапии у 33,3 % больных она снизилась, составив менее 80

мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. После окончания лечения, СКФ рассчитанная по формуле Шварца, нормализовалась как у больных с ЛХ, так и у больных с НХЛ.

Таблица 3.5.

Сравнительное количество детей с повышенными показателями креатинина, мочевины и сниженной СКФ

	До терапии		На фоне ПХТ		После окончания	
	ЛХ	НХЛ	ЛХ	НХЛ	ЛХ	НХЛ
Дети с повышением креатинина, %	17,8	0	50,0	33,3	19,2	10,0
Дети с повышением мочевины, %	3,6	16,7	67,8	91,7	8,0	20,0
Дети со сниженной СКФ, %	0	0	10,7	33,3	0	0

Можно отметить, что у детей с НХЛ – чаще и продолжительнее отмечалось повышение мочевины (табл. 3.5). Снижение СКФ на фоне ПХТ чаще отмечалось также у детей с НХЛ (в 33,3% случаев против 10,7% при ЛХ). В группе пациентов с неходжкинскими лимфомами отмечено достоверное снижение относительной плотности мочи (то есть, вероятно, ограничение концентрационной функции почек) на фоне проведения ПХТ по сравнению с больными с ЛХ.

### 3.2. Мочевой синдром у больных лимфомами в динамике

Нами также изучена степень проявления мочевого синдрома (протеинурия, микроальбуминурия, гематурия, лейкоцитурия), а также бактериурия у больных с лимфомами на разных этапах стационарного наблюдения. Необходимо отметить, что никто из обследованных больных ранее не наблюдался по поводу заболевания мочевой системы, до дебюта лимфомы.

Уровень **протеинурии** в общей группе больных лимфомами, при поступлении в стационар, составил  $0,03 \pm 0,01$  г/л, с достоверным нарастанием

на фоне проведения полихимиотерапии до  $0,10 \pm 0,06$  г/л ( $p < 0,05$ ). Протеинурия выше нормы отмечена у 20 (50,0%) больных в период проведения полихимиотерапии. После окончания лечения средний уровень белка в моче составил  $0,013 \pm 0,01$  (рис. 3.13).

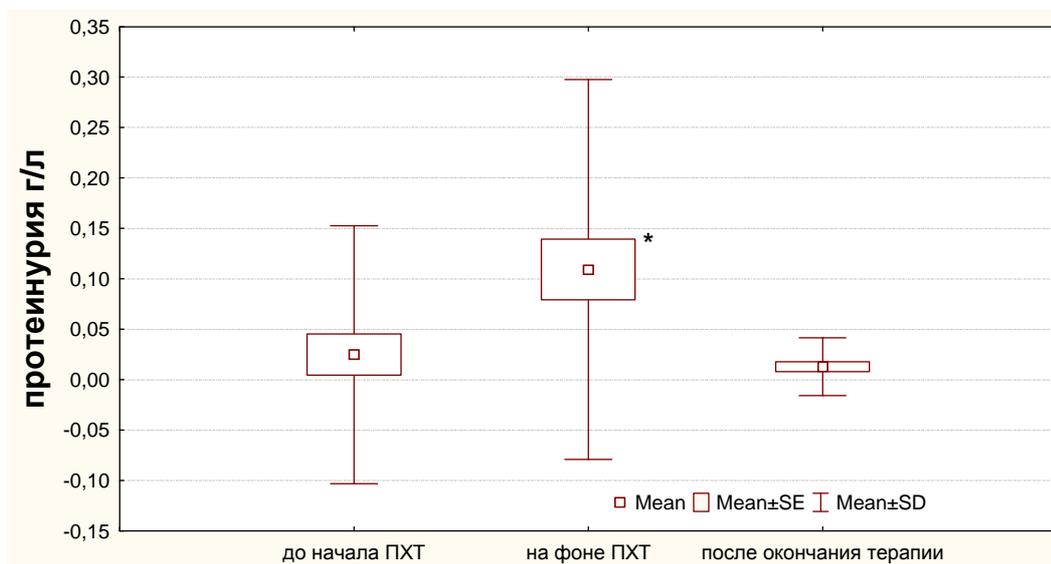


Рис. 3.13. Уровень протеинурии в общей группе больных с лимфомами.  
Примечание: \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала и после окончания терапии.

Уровень протеинурии у детей с лимфомой Ходжкина до начала химиотерапии составил в среднем  $0,033 \pm 0,01$  г/л. Протеинурия выше нормы выявлена у 1 ребенка (3,6%). На фоне проведения химиотерапии протеинурия составила в среднем  $0,09 \pm 0,03$  г/л, ее повышенный уровень зафиксирован у 13 (46,4%) пациентов. После окончания терапии только у 1 ребенка уровень белка был выше нормы, в среднем же по группе протеинурия составила  $0,01 \pm 0,01$  г/л (рис. 3.14).

В группе больных с неходжкинскими лимфомами до начала терапии уровень белка в моче составил  $0,005 \pm 0,01$  г/л, ни у одного больного не превышая нормальных значений. На фоне проведения интенсивного лечения зафиксирован уровень протеинурии, в среднем до  $0,16 \pm 0,06$  г/л, у 7 (58,3%) пациентов протеинурия была выше нормальных значений. У 2-х из 10

(22,0%) детей, закончивших лечение, сохранялась протеинурия в первый месяц после окончания полихимиотерапии, в среднем по группе ее уровень составил  $0,02 \pm 0,04$  г/л (рис. 3.15).

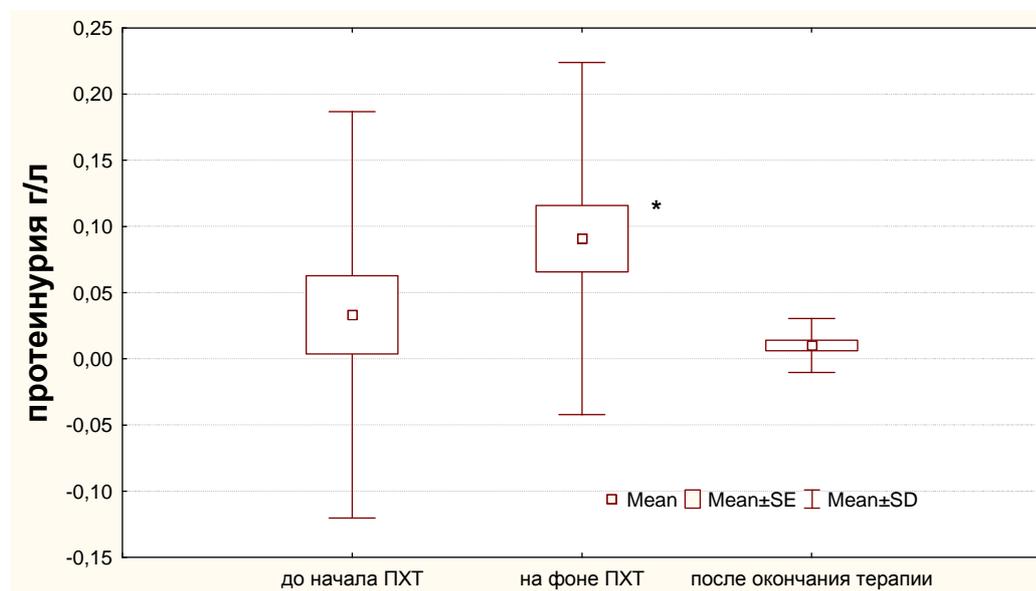


Рис. 3.14. Уровень протеинурии у больных с лимфомой Ходжкина  
Примечание: \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала и после окончания терапии

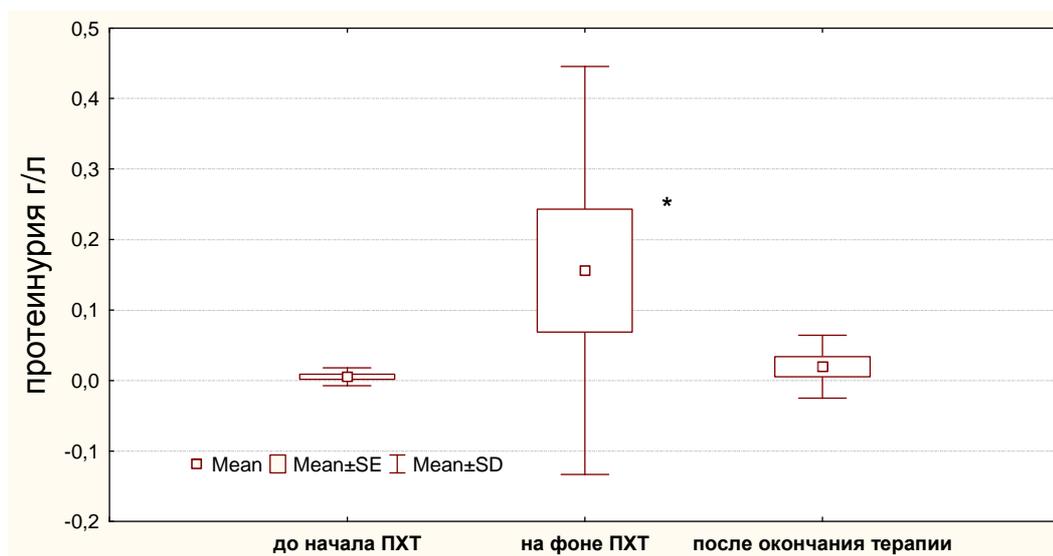


Рис. 3.15. Уровень протеинурии у больных с неходжкинскими лимфомами  
Примечание: \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала и после окончания терапии

В табл.3.6. представлены сравнительные данные по уровню протеинурии в группах детей с ЛХ и НХЛ. Достоверных различий уровня протеинурии в группах больных ЛХ и НХЛ ни на одном этапе (до, на фоне и после окончания терапии) нами не обнаружено.

Таблица 3.6.

## Уровень протеинурии у детей с лимфомами в динамике

Группы больных	Протеинурия (г/л)		
	До начала терапии	На фоне терапии	После окончания терапии
Первая группа (ЛХ) (n = 28)	0,033 ± 0,01	0,09 ± 0,03	0,01 ± 0,01
Вторая группа (НХЛ) (n = 12)	0,005 ± 0,01	0,16 ± 0,06	0,02 ± 0,04

Показатели **микроальбуминурии** в общей группе больных лимфомами не превышали нормальных значений на всех трех этапах стационарного наблюдения и составили соответственно: 3,84±3,4 мг/л - до начала лечения, 8,5±7,1 мг/л - на фоне интенсивной терапии и 5,4±4,0 мг/л - в период ремиссии (рис. 3.16).

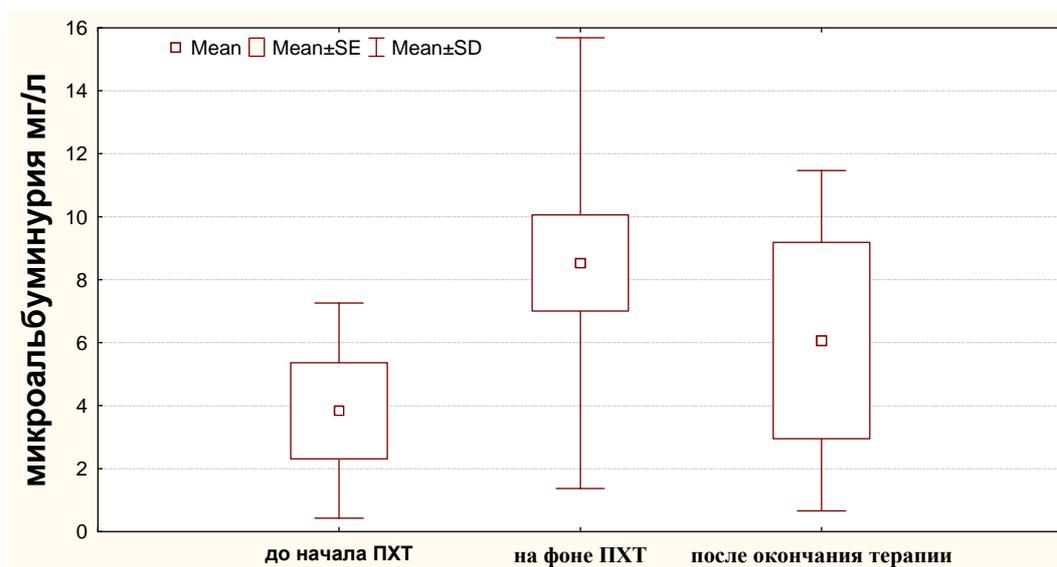


Рис. 3.16. Уровень микроальбуминурии в общей группе больных с лимфомами.

*Примечание.* Различия статистически не значимы, показатели в пределах нормы.

Уровень **гематурии** в общей группе больных лимфомами до начала интенсивной терапии составил  $3,6 \pm 0,17 \cdot 10^6/\text{л}$ , на фоне полихимиотерапии отмечалось ее нарастание до  $12,3 \pm 2,3 \cdot 10^6/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ), превышая норму у 9 (22,5%). После лечения показатели гематурии не превышали нормальных значений  $0,08 \pm 0,18 \cdot 10^6/\text{л}$  (рис. 3.17).

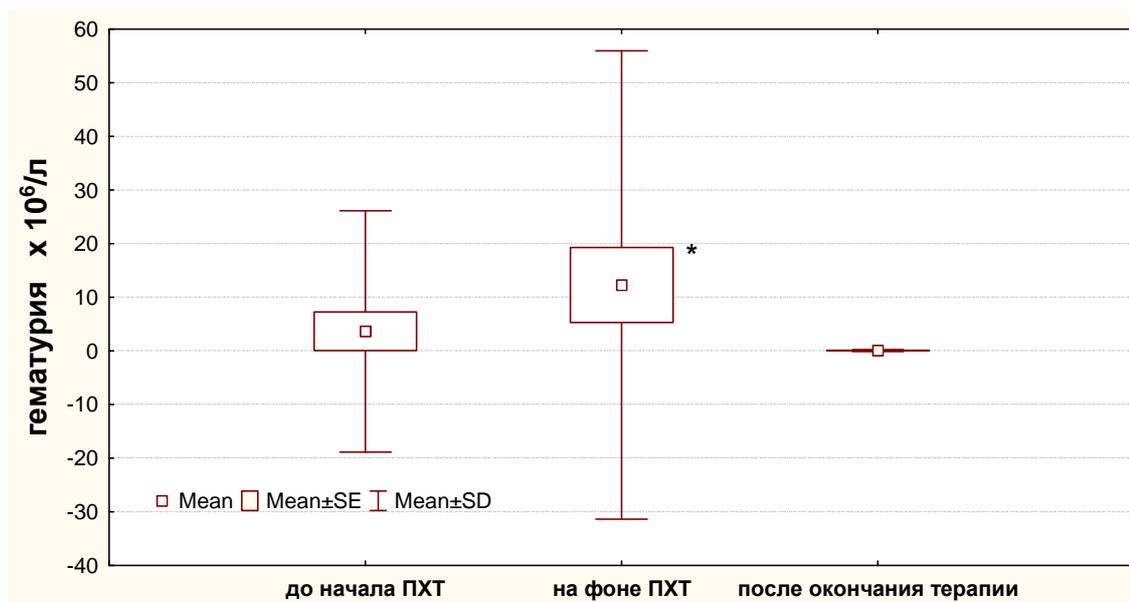


Рис. 3.17. Уровень гематурии в общей группе больных лимфомами  
*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем после окончания терапии

У больных с лимфомой Ходжкина до начала лечения уровень гематурии в среднем составил  $5,3 \pm 27,0 \cdot 10^6/\text{л}$  и был выше нормы у 1-го ребенка (3,6%). У данного больного отмечалась макрогематурия, заболевание у которого дебютировало симптомами острого гломерулонефрита. На фоне терапии в среднем по группе уровень эритроцитов в моче составил  $4,4 \pm 2,8 \cdot 10^6/\text{л}$ , у 7 (25,0%) детей была зафиксирована микрогематурия. После лечения показатели эритроцитов в моче были в пределах нормы -  $0,1 \pm 0,2 \cdot 10^6/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.18).

В группе детей с неходжкинскими лимфомами до начала лечения гематурия не выявлена ни у одного больного; в среднем уровень эритроцитов

в моче составил  $0,01 \pm 0,04 \cdot 10^6/\text{л}$ . На фоне химиотерапии гематурия зафиксирована у 2 (16,6%) пациентов до  $32,3 \pm 23,2 \cdot 10^6/\text{л}$ , причем у одного ребенка отмечалось почечное кровотечение после 6-го блока интенсивной терапии. После завершения терапии основного заболевания гематурия не выявлялась, средний уровень эритроцитов в моче составил  $0,06 \pm 0,01 \cdot 10^6/\text{л}$  (рис. 3.19).

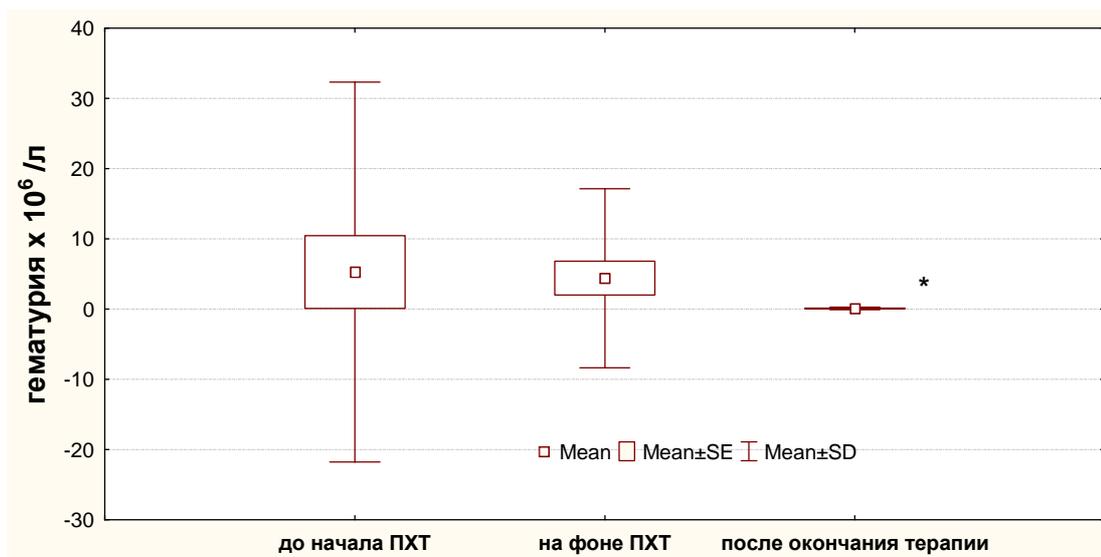


Рис. 3.18. Уровень гематурии у больных с лимфомой Ходжкина.  
Примечание: \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем на фоне ПХТ

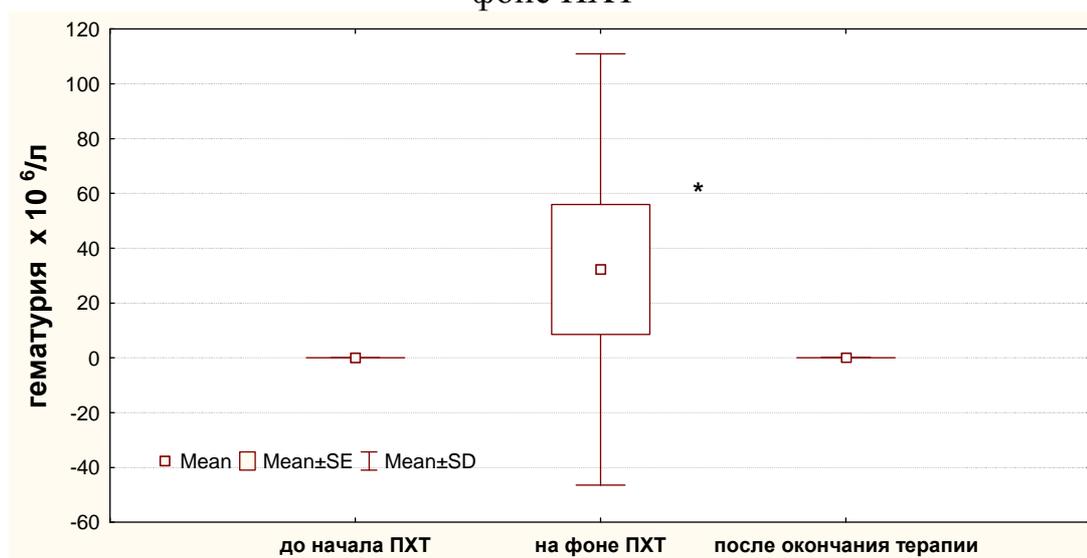


Рис. 3.19. Уровень гематурии у больных с неходжкинскими лимфомами.  
Примечание: \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала и после окончания терапии

В табл. 3.7. представлено сравнение уровня гематурии у пациентов в двух группах. Достоверных различий до и на фоне терапии не отмечено.

Таблица 3.7.

Уровень эритроцитов в моче у детей с лимфомами в динамике

Группы Больных	Гематурия (*10 <sup>6</sup> /л)		
	До начала терапии	На фоне терапии	После окончания терапии
Первая группа (ЛХ) (n = 28)	5,3 ± 27,0	4,4 ± 12,8	0,1 ± 0,2*
Вторая группа (НХЛ) (n = 12)	0,01 ± 0,04	32,3 ± 23,2	0,06 ± 0,01

*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой больных НХЛ.

Еще одним исследуемым параметром мочевого синдрома явилась **лейкоцитурия**. В общей группе больных с лимфомами до начала терапии уровень лейкоцитов мочи составил  $2,3 \pm 0,2 \cdot 10^6/\text{л}$ , на фоне проведения терапии он возрос до  $15,4 \pm 0,3 \cdot 10^6/\text{л}$ , наблюдаясь выше нормы у 23 (57,5 %) пациентов, после лечения снизившись до  $10,4 \pm 0,5 \cdot 10^6/\text{л}$  (рис. 3.20).

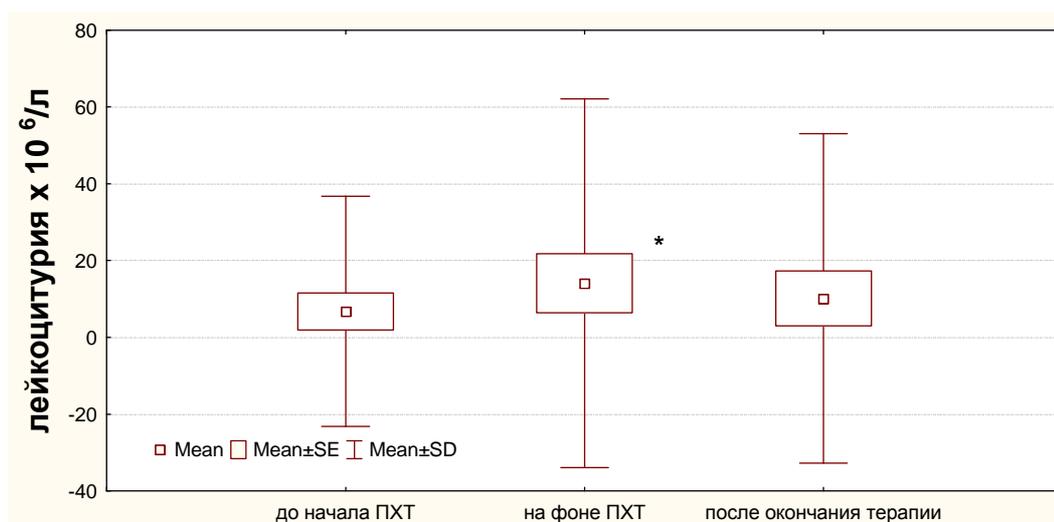


Рис. 3.20. Уровень лейкоцитурии в общей группе больных с лимфомами  
*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала ПХТ

У больных с лимфомой Ходжкина содержание лейкоцитов в моче до начала лечения в среднем составило  $9,6 \pm 35,9 \cdot 10^6/\text{л}$ , патологическая лейкоцитурия выявлена в 2-х (7,1%) случаях. На фоне терапии средний уровень лейкоцитов в моче повысился до  $16,1 \pm 56,1 \cdot 10^6/\text{л}$ , патологическая лейкоцитурия отмечена уже у 15 (53,5%) пациентов. После окончания лечения уровень лейкоцитов в моче снизился, составив в среднем  $4,4 \pm 15,9 \cdot 10^6/\text{л}$  (рис. 3.21), лейкоцитурия сохранялась у 3-х (11,5%) больных.

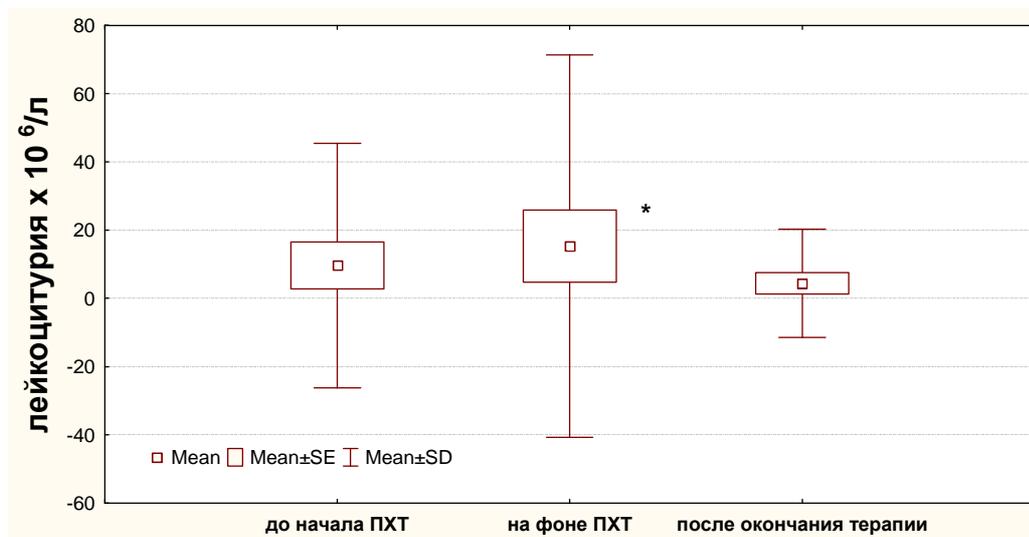


Рис. 3.21. Уровень лейкоцитурии у детей с лимфомой Ходжкина  
*Примечание:* \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала и после окончания терапии

У больных с неходжкинскими лимфомами до начала лечения уровень лейкоцитов в моче составил  $0,4 \pm 0,3 \cdot 10^6/\text{л}$ . На фоне интенсивной терапии патологическая лейкоцитурия зафиксирована у 8 из 12 (66,7%) пациентов, уровень ее составил в среднем  $13,2 \pm 6,0 \cdot 10^6/\text{л}$ . Максимальный уровень лейкоцитурии выявлен после окончания терапии и составил  $27,9 \pm 78,1 \cdot 10^6/\text{л}$  (рис. 3.22), патологическая лейкоцитурия отмечалась у 2 из 10 (20,0%) больных, завершивших лечение.

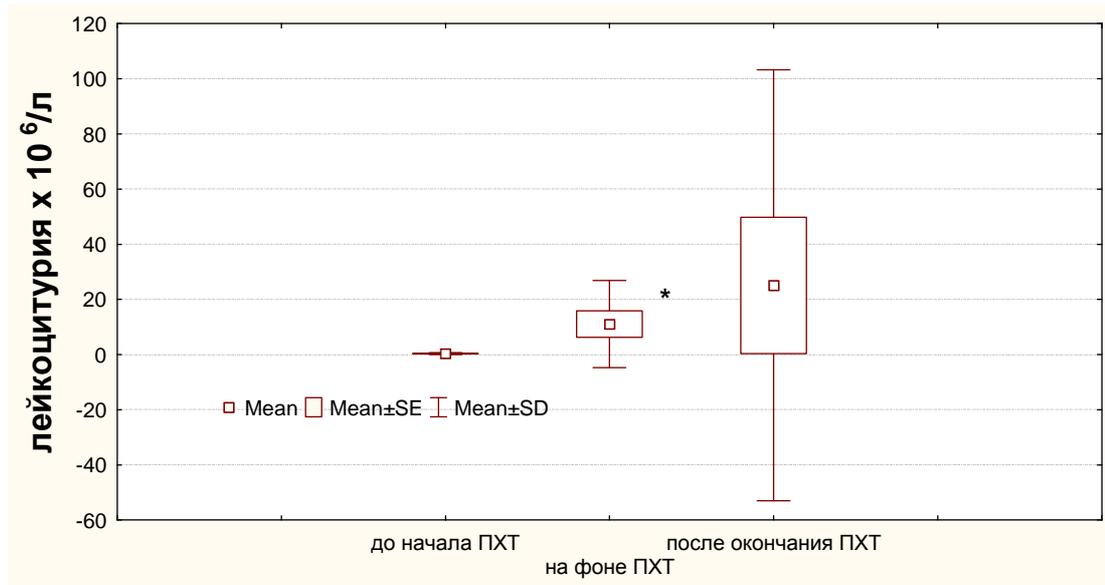


Рис. 3.22. Уровень лейкоцитурии у больных с неходжкинскими лимфомами  
Примечание: \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала ПХТ

В табл. 3.8 представлено сравнение уровня лейкоцитов в моче у пациентов в двух группах. Отмечен достоверно более высокий уровень лейкоцитурии у больных с ЛХ до начала терапии ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.8

#### Уровень лейкоцитов в моче у детей с лимфомами в динамике

Группы больных	Лейкоцитурия (*10 <sup>6</sup> /л)		
	До начала терапии	На фоне терапии	После окончания терапии
Первая группа (ЛХ) (n = 28)	9,6 ± 35,9*	16,1 ± 56,1	4,4 ± 15,9
Вторая группа (НХЛ) (n = 12)	0,4 ± 0,3	13,2 ± 6,0	27,9 ± 78,1

Примечание: \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой больных НХЛ

Нами была изучена частота присоединения инфекции мочевой системы у больных на разных этапах стационарного наблюдения. Данные представлены в табл. 3.9. Как видно из таблицы, присоединение инфекции мочевой сис-

темы на фоне терапии происходило достаточно редко – всего у 4 больных (10,3%); после окончания терапии бактериурия фиксировалась только у 1 больного.

Таблица 3.9.

Частота ИМС у больных с лимфомами на различных этапах наблюдения

Этапы терапии		Микрофлора не обнаружена	Высев микрофлоры более 100 КОЕ в 1 мл.	Общее количество обследованных Больных
до начала терапии	п	39	1	40
	%	97,5 %	2,5 %	100%
на фоне терапии	п	35	4	39
	%	89,7%	10,3%	100%
после окончания терапии	п	32	1	33
	%	97 %	3 %	100%

Таким образом, в отношении мочевого синдрома у больных лимфомами нами установлено следующее: у детей с ЛХ до начала терапии патологическая протеинурия выявлялась в 3,6% случаев, на фоне ПХТ - уже у 46,4% пациентов, после окончания терапии только у 3,8 % детей уровень белка был выше нормы. В группе больных с НХЛ до начала терапии уровень белка ни у одного больного не превышал нормальных значений, на фоне ПХТ у 58,3% пациентов протеинурия стала патологической, у 22,0% детей с НХЛ патологическая протеинурия сохранялась после окончания терапии. Достоверных различий уровня протеинурии по группам больных ЛХ и НХЛ ни на одном этапе (до, на фоне и после окончания терапии) нами не обнаружено. Уровень гематурии у больных с ЛХ до начала лечения был выше нормы у 3,6% детей. Макрогематурия выявлена у одного пациента, болезнь дебютировала симптомами острого гломерулонефрита. На фоне ПХТ у 25,0% детей была зафиксирована патологическая гематурия, после лечения показатели эритроцитов в моче были в пределах нормы у всех больных. В группе детей с НХЛ



Общая группа	0,70 ± 0,16	0,83 ± 0,27	0,68 ± 0,28	0,20 ± 0,18	0,20 ± 0,16	0,12 ± 0,08	10,9 ± 7,6	16,0 ± 8,4	17,9 ± 14,7
1-я группа (ЛХ)	0,63 ± 0,14	0,82 ± 0,34	0,52 ± 0,22	0,13 ± 0,10	0,15 ± 0,13	0,14 ± 0,10	6,7 ± 5,6	12,5 ± 4,9	23,0 ± 18,4
2-я группа (НХЛ)	0,80 ± 0,14	0,83 ± 0,22	0,90 ± 0,20	0,30 ± 0,20	0,27 ± 0,19	0,10 ± 0,07	16,5 ± 6,7	20,7 ± 10,8	11,2 ± 4,2

*Примечание* \*данные по U Oх/U Cr не включены в исследование из-за малого количества.

Проведена оценка наличия **артериальной гипертензии (АГ)** у больных с лимфомами на трех этапах стационарного наблюдения. До начала полихимиотерапии артериальная гипертензия (АГ) зарегистрирована у 4 (10,0%) пациентов. На фоне терапии АГ зафиксирована у 12 (30,0%) больных. После окончания лечения только у 1 (2,8 %) ребенка из 35 пациентов, завершивших лечение, отмечалась АГ (рис. 3.23).



Рис. 3.23. Артериальная гипертензия в общей группе детей с лимфомами  
*Примечание:* \* - достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем после окончания интенсивной терапии.

При ультразвуковом исследовании почек, которое проводилось детям на всех этапах стационарного наблюдения, выявлено следующее: увели-

чение размеров почек у детей с лимфомой Ходжкина, было выявлено у 9 (32,1 %) пациентов, с неходжкинской лимфомой у 6 (50,0%) пациентов. На фоне полихимиотерапии увеличение в размерах почек сохранялось в группе больных с ЛХ у 6 (21,4%) больных, а при НХЛ увеличение почек отмечено у 8 (66,7%) пациентов ( $p < 0,05$ ). При обследовании 35 детей после окончания лечения увеличение размеров почек сохранялось у 3 (11,5%) пациентов с ЛХ и у 3 (33,3%) пациентов с НХЛ (рис. 3.24). До начала проведения терапии уплотнение стенок ЧЛС отмечено у 2 (7,1%) больных ЛХ и у 1 (8,3%) пациента НХЛ. На фоне полихимиотерапии, по данным УЗИ почек, уплотнение стенок ЧЛС зафиксировано у 14 (50,0%) больных ЛХ и у 3 (25,0%) пациентов с НХЛ, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ). В первый месяц после окончания полихимиотерапии уплотнение стенок ЧЛС сохранялось у 9 (34,6) из 26 закончивших терапию детей с ЛХ и у 2 (22,2%) детей из 9 с НХЛ.

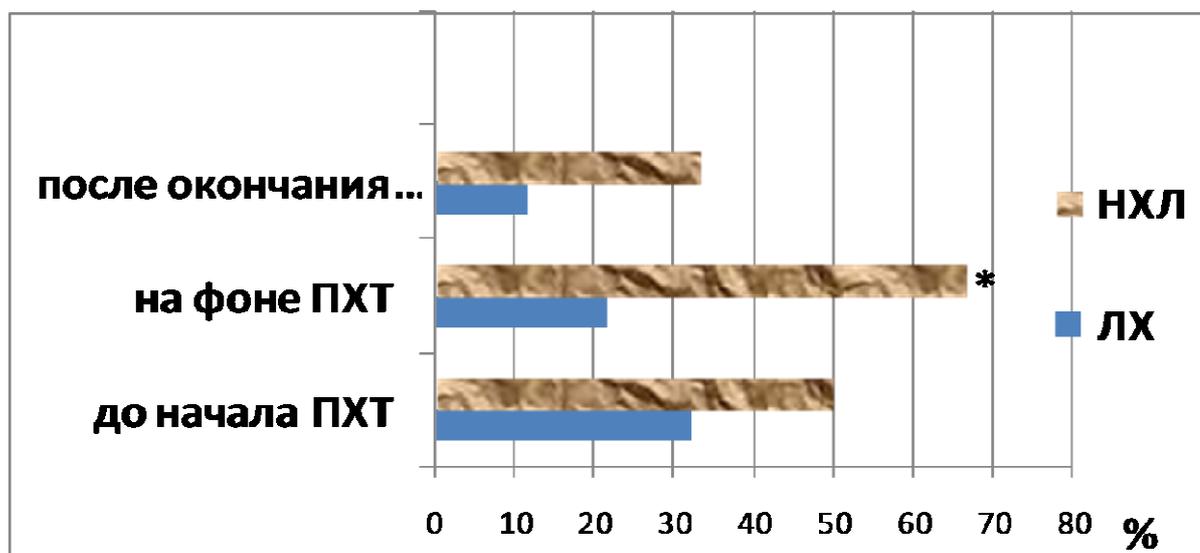


Рис. 3.24. Увеличение размеров почек, по данным УЗИ.

*Примечание:* \* - достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой ЛХ

Таким образом, исследование солей в моче не выявило достоверных различий, как между группами, так и внутри каждой из групп на разных этапах стационарного наблюдения; артериальная гипертензия до начала интенсивной терапии зафиксирована в общей группе больных с лимфомами у 4

(10,0%) пациентов. На фоне терапии нами установлено нарастание АГ у 12 (30,0%) больных. После окончания лечения только в 2,8% случаев отмечена артериальная гипертензия. Увеличение размеров почек по УЗИ при поступлении детей в стационар было выявлено и у пациентов с ЛХ и у пациентов с НХЛ, без достоверных различий. На фоне ПХТ увеличение в размерах почек сохранялось у 6 (21,4%) – больных ЛХ, а при НХЛ увеличение почек отмечено у 8 (66,7%) пациентов, с достоверным различием. На фоне ПХТ уплотнение ЧЛС достоверно чаще фиксировалось у больных ЛХ (50,0% против 25,0% больных с НХЛ). В первый месяц ремиссии основного заболевания уплотнение ЧЛС сохранялось у 34,6 % детей с ЛХ и у 22,2 % детей с НХЛ.

## Глава. 4. НОВЫЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОМАХ У ДЕТЕЙ

Новые маркеры повреждения почек у детей – цистатин С и интерлейкин-18 нами исследованы в те же периоды болезни пациентов с лимфомами (ЛХ и НХЛ): до начала терапии, на фоне терапии и после ее окончания. Уровень цистатина С и интерлейкина -18, также как и вышеописанные показатели, определяли в динамике у больных лимфомой минимум 3 раза. Проведено 120 исследований каждого показателя у 40 больных.

### 4.1. Цистатин С у детей с лимфомами в динамике

Нами проведено исследование сыворотки крови с определением уровня цистатина С на трех этапах стационарного наблюдения детей с лимфомами. За нормативные значения цистатина С в сыворотке крови принимали уровень  $1,01 \pm 0,30$  мг/л.

Мы установили, что уровень цистатина С сыворотки крови до начала терапии у детей в общей группе больных с лимфомами составил  $0,92 \pm 0,22$  мг/л, на фоне интенсивного лечения он увеличился до  $1,36 \pm 0,48$  мг/л. Максимально часто уровень цистатина С превышал нормальные значения, в период проведения ПХТ: у 12 (30,0%) пациентов. После окончания терапии показатели цистатина С сохранялись на уровне  $1,30 \pm 1,10$  мг/л и практически соответствовали периоду интенсивной терапии (рис. 4.1).

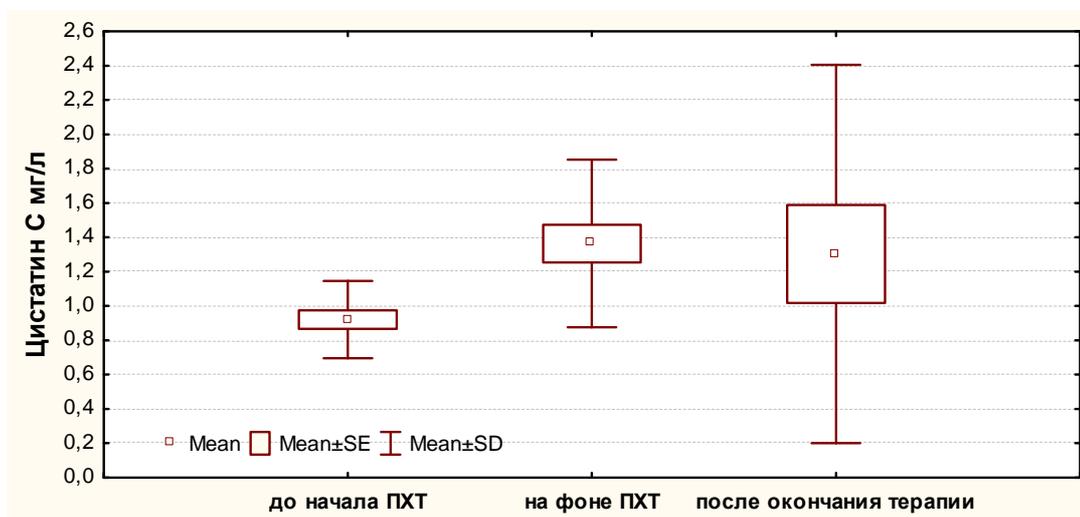


Рис. 4.1. Уровень цистатина С в сыворотке крови в общей группе детей с лимфомами

Уровень цистатина С крови в группе детей с ЛХ до лечения в среднем составил  $0,90 \pm 0,27$  мг/л и не превышал нормативных значений ни у одного из пациентов, на фоне терапии он увеличился до  $1,53 \pm 0,56$  мг/л, повышенный уровень цистатина С в этот период выявлен у 7 (25,0%) больных. В первый месяц после окончания лечения получено достоверное снижение уровня цистатина С до  $0,89 \pm 0,34$  мг/л. В период стойкой ремиссии по основному заболеванию уровень цистатина С оставался в пределах нормальных значений у всех пациентов и не превышал в среднем  $0,88 \pm 0,14$  мг/л (рис. 4.2).

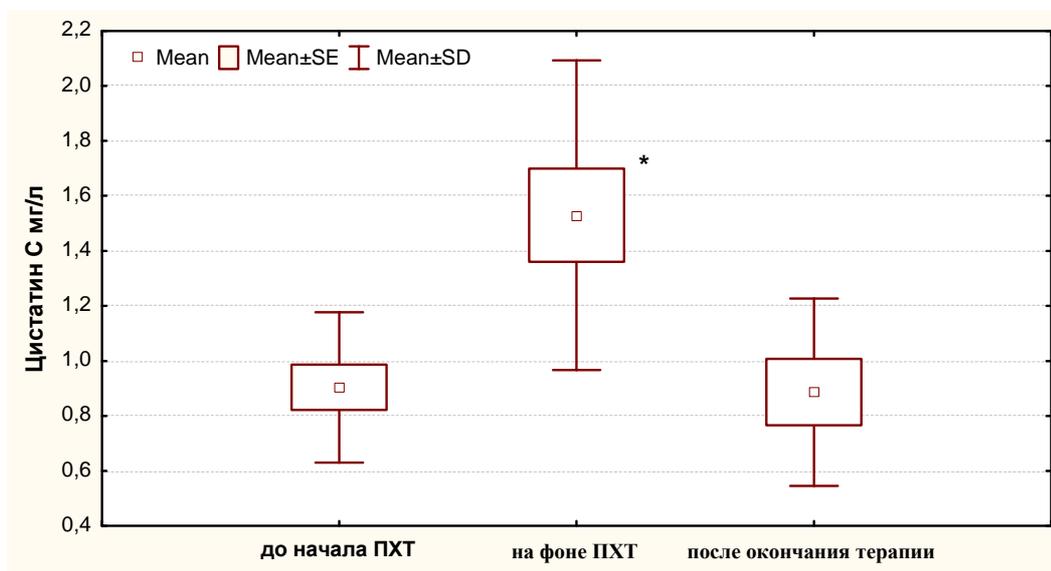


Рис. 4.2. Уровень цистатина С в сыворотке у детей с лимфомой Ходжкина

*Примечание:* \* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала и после окончания ПХТ

У детей с НХЛ средний уровень цистатина С до начала терапии составил  $0,95 \pm 0,14$  мг/л и был в пределах нормативных значений у всех пациентов, на фоне терапии он увеличился до  $1,16 \pm 0,29$  мг/л, оказавшись повышенным у 5 (41,7%) больных. В первый месяц без применения интенсивного лечения продолжалось некоторое нарастание уровня цистатина С, который

составил  $1,78 \pm 1,48$  мг/л (рис. 4.3.). Значимое повышение уровня цистатина С в группе детей с НХЛ после окончания терапии было особенно заметно у 3 пациентов: у 2-х на фоне инфекционного процесса и у 1-го на фоне полиорганной недостаточности с развитием острого повреждения почек. У данного больного уровень цистатина С в сыворотке крови повысился до 5,03 мг/л. При дальнейшем наблюдении за пациентами в период ремиссии по основному заболеванию уровень цистатина С сыворотки не превышал  $1,01 \pm 0,27$  мг/л.

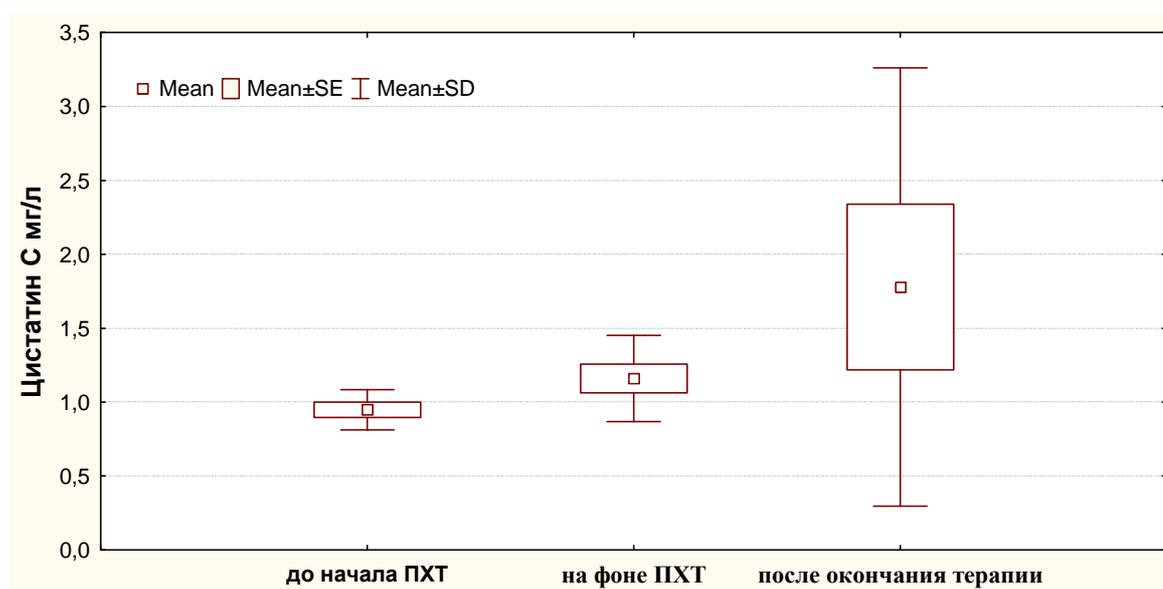


Рис. 4.3. Уровень цистатина С в сыворотке детей с неходжкинскими лимфомами

В табл. 4.1. представлены сравнительные средние значения цистатина С в сыворотке крови у больных ЛХ и НХЛ. Видно, что у больных с НХЛ на первом месяце после окончания терапии уровень цистатина С был достоверно выше, чем у больных с лимфомой Ходжкина.

Таблица 4.1.

Уровень цистатина С сыворотки крови у детей с лимфомами в динамике

группы	Цистатин С ( мг/л)			
	до начала терапии	на фоне терапии	после окончания терапии	после окончания терапии

больных			(1-й мес.)	(3-6 мес.)
Первая группа (ЛХ) (n = 28)	0,90 ± 0,27	1,53 ± 0,56	0,89 ± 0,34	0,88 ± 0,14
Вторая группа (НХЛ) (n = 12)	0,95 ± 0,14	1,16 ± 0,29	1,78 ± 1,48*	1,01 ± 0,27

Примечание: \*- достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от показателей первой группы.

Нами также была проведена оценка динамики уровня цистатина С у детей с ЛХ на фоне проведения различных схем полихимиотерапии. Максимальные значения уровня цистатина С при ЛХ зафиксированы после проведения 2-го блока СОРР и ВЕАСОРР; обе схемы лечения включают в себе циклофосфамид. В период ремиссии показатели снизились и в среднем составили  $0,89 \pm 0,34$  мг/л (рис. 4.4.).

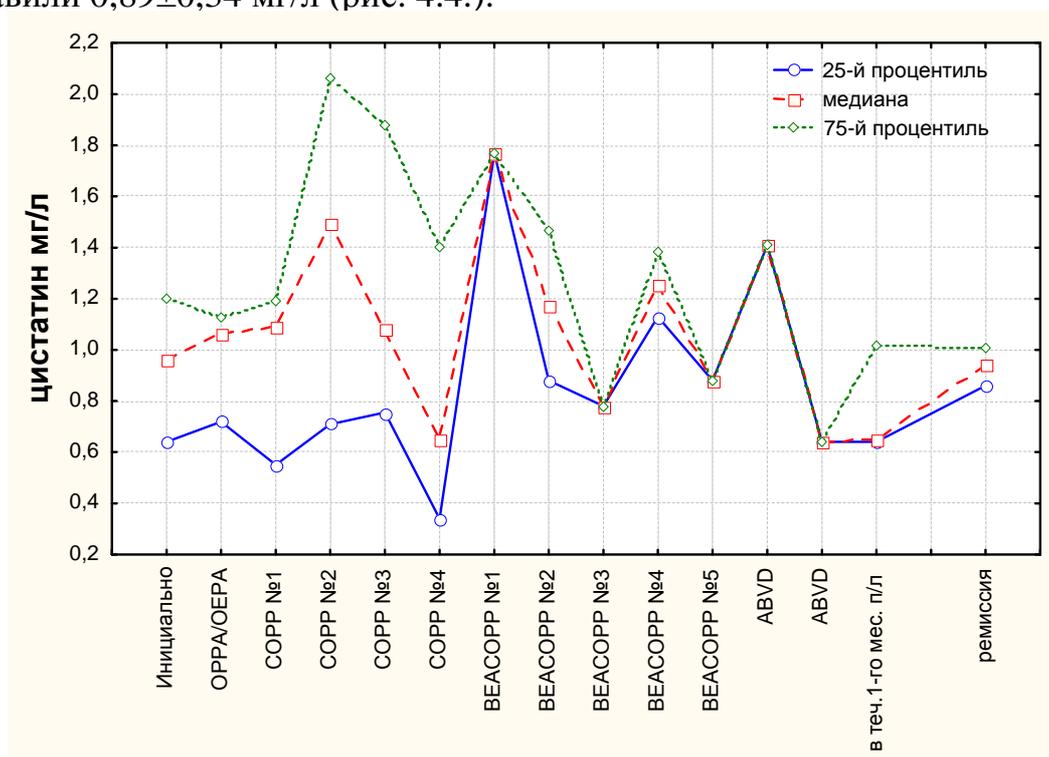


Рис. 4.4. Уровень цистатина С в сыворотке у детей с лимфомой Ходжкина на фоне применения различных схем полихимиотерапии.

При оценке динамики уровня цистатина С в сыворотке крови у детей с НХЛ на фоне применения различных схем ПХТ с применением высокодозного метотрексата, ифосфамида и циклофосфамида выявлено более высокое

нарастание уровня цистатина С у больных во время одновременного применения метотрексата с циклофосфамидом, по сравнению с данными при одновременном применении метотрексата с ифосфамидом (рис. 4.5; 4.6).

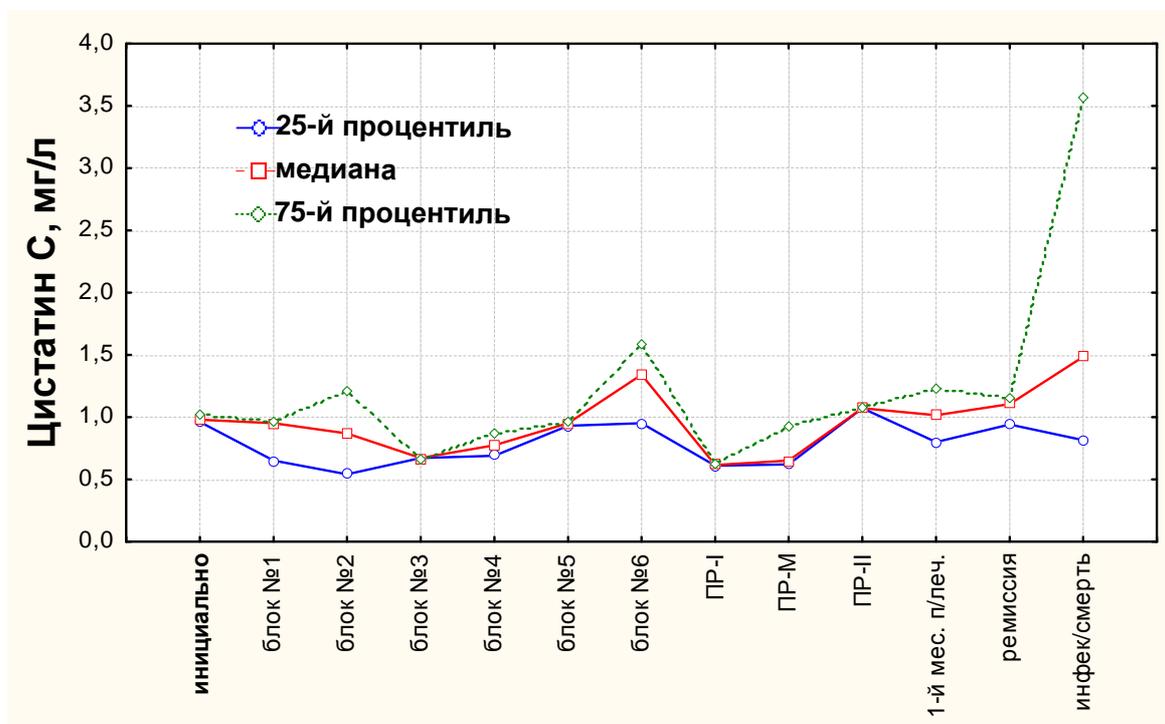


Рис. 4.5. Уровень цистатина С в сыворотке крови детей с неходжкинскими лимфомами на фоне применения различных схем полихимиотерапии

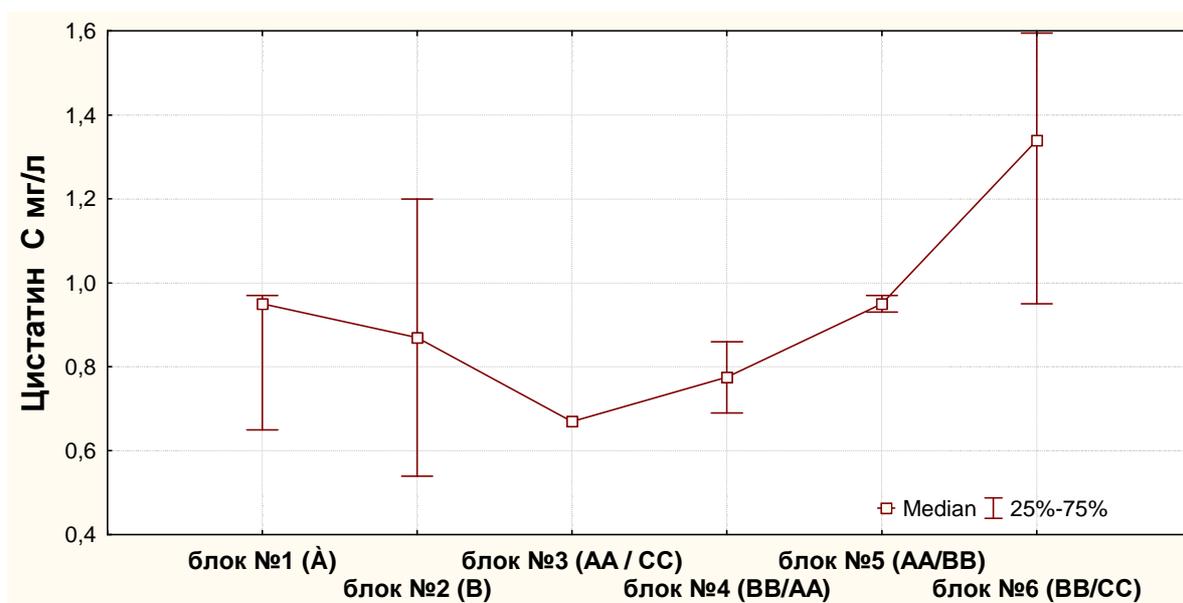


Рис. 4.6. Уровень цистатина С в сыворотке крови детей с неходжкинскими лимфомами на фоне применения различных схем полихимиотерапии

*Примечание:* Блок А (АА): высокодозный метотрексат в сочетании с ифосфамидом; Блок В (ВВ): высокодозный метотрексат в сочетании с циклофосфамидом; Блок СС: высокодозный цитарабин

В настоящее время разработано большое количество способов, позволяющих оценивать функциональные возможности почек. Активно разрабатываются новые формулы оценки СКФ с включением как отдельно цистатина С, так и цистатина С совместно с креатинином и учетом антропометрических параметров ребенка.

При расчете СКФ на основании только сывороточного уровня цистатина С у детей с лимфомами в динамике по Grubb A. (2005), Zappitelli M. (2005) определено ее снижение у больных на фоне химиотерапии, но без достоверных различий с периодами до и после терапии (табл. 4.2).

Мы провели расчет СКФ у больных с лимфомами различными методами с включением уровня цистатина С, наряду с креатинином и ростом ребенка. Определено достоверное снижение рСКФ у больных на фоне ПХТ при применении всех расчетных методов по Zappitelli M и соавт. (2006); Bouvet Y. и соавт. (2006); Schwartz G.J. и соавт. (2009) (табл.4.2).

Таблица 4.2.

Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) у детей с лимфомами в динамике с использованием различных формул

Формула	До начала терапии		На фоне терапии		После окончания терапии	
	М ± СКО	Ме (min/max)	М ± СКО	Ме (min/max)	М ± СКО	Ме (min/max)
	с использованием сывороточной концентрации креатинина					
Schwartz G.J. [1976]	125,0 ±20,9	124,1 [84,3/221,6]	98,3 ±20,0*	99,6 [18,8/147,0]	126,8 ±30,6	126,8 [27,5/203,0]
	с использованием сывороточной концентрации цистатина С					

Grubb A. и соавт. [2005]	147,1 ±66,1	117,4 [83,2/250,3]	90,7 ±47,5	82,3 [21,6/197,6]	137,6 ±90,5	121,5 [8,1/254,6]
Zappitelli M.(1)и соавт. [2005]	90,7 ±28,9	55,9 [71,7/143,6]	60,4 ±22,3	24,2 [44,7/111,5]	80,4 ±37,5	11,6 [51,2/132,9]
	с использованием сывороточной концентрации креатинина, цистатина С и антропометрических параметров ребенка					
Zappitelli M.и соавт. [2006]	92,3 ±18,9	62,2 [77,7/130,0]	65,9 ±15,9*	42,2 [55,8/107,8]	85,2 ±28,4	14,6 [72,8 /131,2]
Bouvet Y. и соавт. [2006]	75,0 ±33,8	29,1 [54,6/127,9]	54,7 ±26,5*	20,3 [37/101,3]	68,5 ±8,6	30,5 [49,6/118,5/]
Schwartz G.J. и соавт. [2009]	141,3 ±23,8	113,7 [118,6/188,7]	103,1 ±16,9*	76,6 [91,8/138,0]	132,0 ±36,0	131,0 [120,8/172,7]

*Примечание:* \*достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с периодом до начала полихимиотерапии

#### 4.2. Интерлейкин - 18 у детей с лимфомами в динамике

Установлено, что средний уровень ИЛ-18 в сыворотке крови в общей группе пациентов с лимфомами до начала терапии составил  $525,02 \pm 106,44$  пг/мл. За верхнюю границу нормы принят уровень ИЛ-18 в сыворотке крови 280 пг/мл. На фоне полихимиотерапии уровень ИЛ-18 увеличился до  $963 \pm 196,14$  пг/мл. Так же как и цистатин С, уровень ИЛ-18 максимально часто превышал нормальные значения в период ПХТ: у 25 (62,5%) пациентов. После окончания терапии отмечено снижение уровня ИЛ-18 до  $759 \pm 277,63$  пг/мл (рис. 4.7).

В группе детей с лимфомой Ходжкина до начала терапии уровень ИЛ-18 в крови составил  $680,19 \pm 152,87$  пг/мл и был выше референтных значений у 14 (50,0%) первично госпитализированных детей. На фоне интенсивной терапии выше нормативных значений ИЛ-18 отмечался у 18 (64,3 %) больных и

составил  $1060,65 \pm 322,06$  пг/мл, что было достоверно выше инициальных значений. При определении в сыворотке крови ИЛ-18 у детей с доказанной ремиссией, после окончания терапии установлено, что значения данного биомаркера снизились, средний его уровень составил  $443,21 \pm 151,37$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и только у 4 (18,2%) детей уровень ИЛ-18 сохранялся высоким (рис. 4.8).

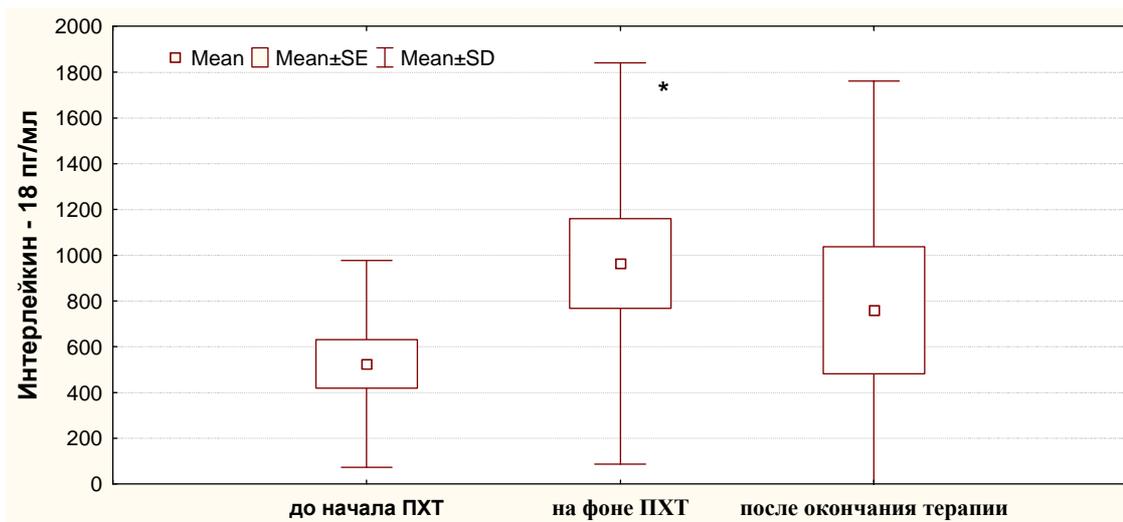


Рис. 4.7. Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови в общей группе детей с лимфомами

Примечание: \* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала ПХТ

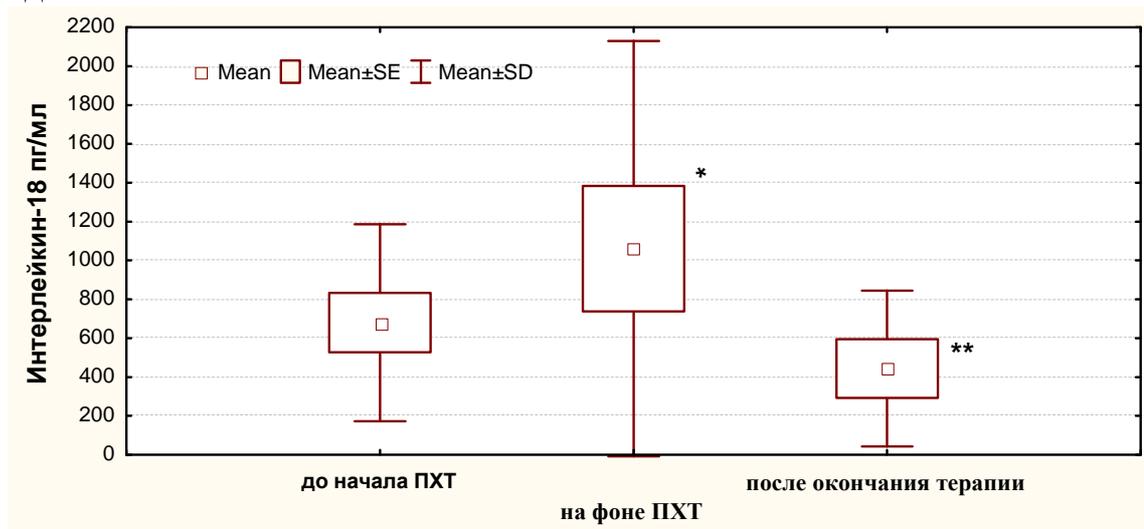


Рис. 4.8. Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови детей с лимфомой Ходжкина

*Примечание:* \* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала ПХТ; \*\* - то же ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем на фоне ПХТ

В группе детей с неходжкинскими лимфомами до начала терапии концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови составила  $281,6 \pm 71,61$  пг/мл, только у 4 (36,4%) пациентов она была выше референтных значений; на фоне терапии уровень ИЛ-18 в сыворотке увеличился до  $845,4 \pm 203,45$  пг/мл, оказавшись повышенным у 7 (63,6%) больных. После окончания терапии концентрация ИЛ-18 сохранялась высокой у 2 (22,2%) детей и составила  $1128 \pm 564,03$  пг/мл (рис. 4.9.). Нами выявлено значимое повышение уровня ИЛ-18 в сыворотке крови у 2-х детей с НХЛ: у одного ребенка на фоне прогрессирования Т-клеточной лимфомы средостения, а у второго - при развитии полиорганной недостаточности, в том числе зафиксированного острого повреждения почек. У данного больного уровень интерлейкина -18 повысился до 3831 пг/мл.

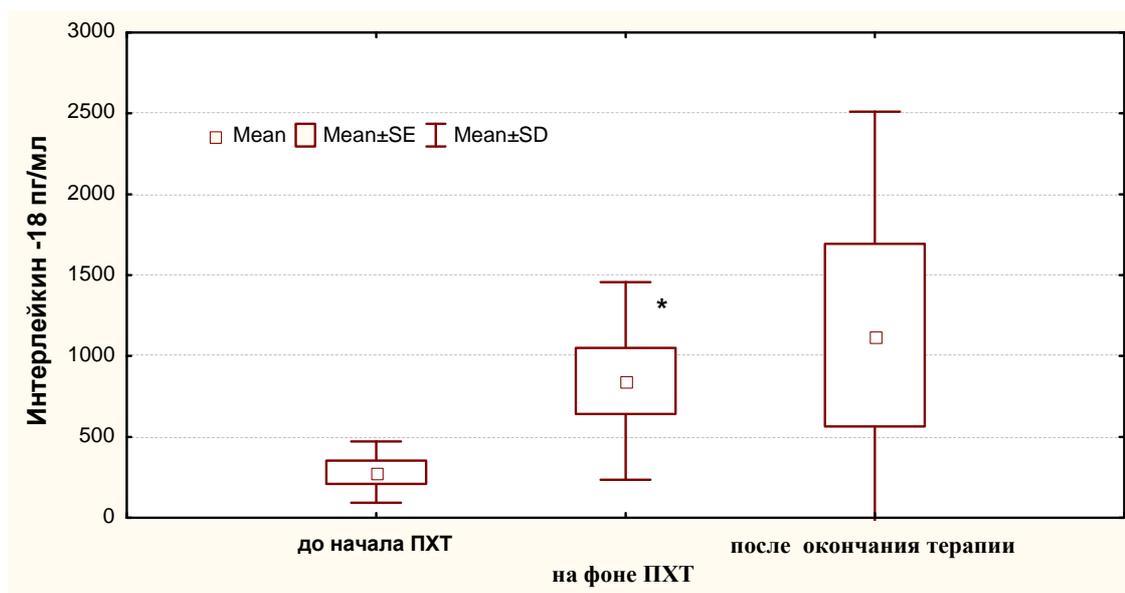


Рис. 4.9. Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови детей с неходжкинскими лимфомами

*Примечание:* \* - достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до начала ПХТ

В табл. 4.3 представлена сравнительная характеристика среднего уровня ИЛ-18 в крови у пациентов с лимфомами в обеих группах на разных этапах стационарного наблюдения. Достоверных различий не отмечено.

Таблица 4.3.

Уровень интерлейкина -18 в сыворотке крови у детей с лимфомами  
в динамике

Группы больных	Интерлейкин -18 (пг/мл)		
	До начала терапии	На фоне терапии	После окончания терапии
Первая группа (ЛХ) (n = 28)	680,19 ± 152,87	1060,65 ± 322,06	443,21 ± 151,37
Вторая группа (НХЛ) (n = 12)	281,6 ± 71,61	845,4 ± 203,45	1128 ± 564,03

У детей с лимфомой Ходжкина на фоне применения полихимиотерапии наибольший уровень интерлейкина-18 отмечен на 3-м месяце интенсивного лечения с применением схем, включающих циклофосамид (COPP, BEACOPP) (рис. 4.10).

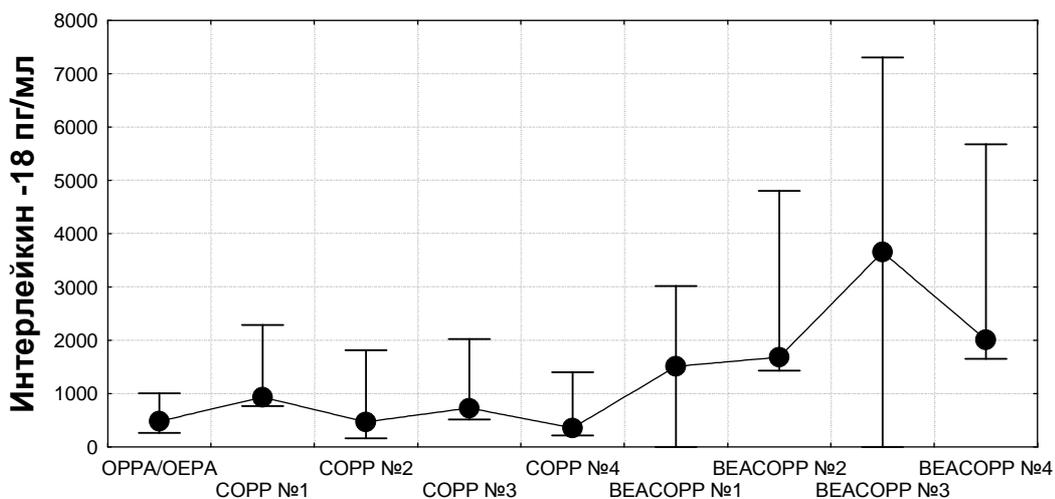


Рис. 4.10. Уровень интерлейкина – 18 в сыворотке крови детей с лимфомой Ходжкина на фоне применения различных схем полихимиотерапии

У детей с НХЛ нарастание показателей интерлейкина -18 в сыворотке крови выявлено на 3-м и 6-м месяце интенсивной полихимиотерапии с включением таких нефротоксичных препаратов таких как, метотрексат, ифосфамид, циклофосфамид (рис. 4.11).

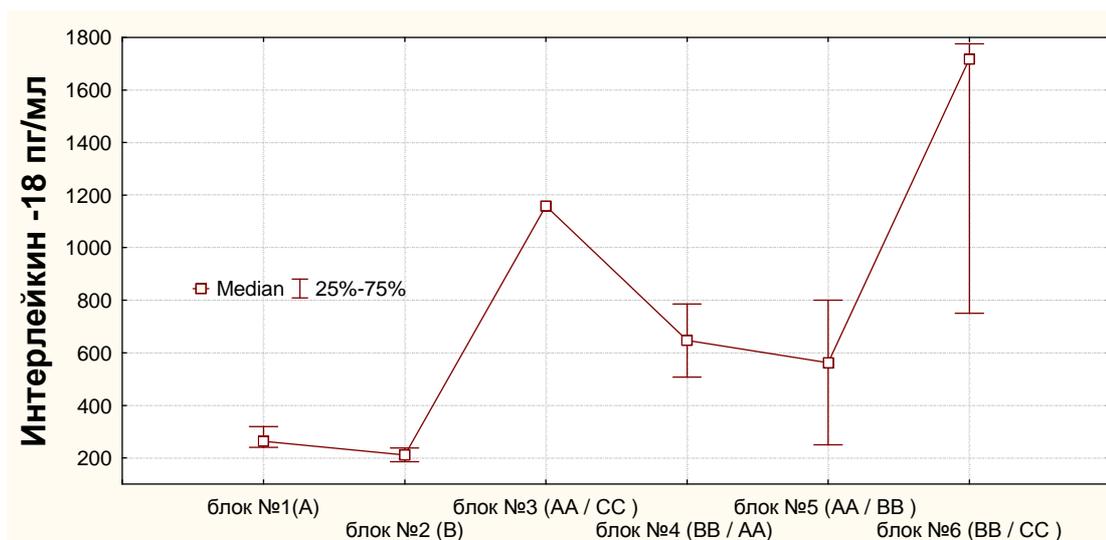


Рис. 4.11. Уровень интерлейкина -18 в сыворотке крови детей с неходжкинской лимфомой на фоне применения различных схем полихимиотерапии.

*Примечание:* Блок А (АА): высокодозный метотрексат в сочетании с ифосфамидом; Блок В (ВВ): высокодозный метотрексат в сочетании с циклофосфамидом; Блок СС: высокодозный цитарабин.

### 4.3. Эффективность терапии детей и подростков с лимфомами.

Проспективное наблюдение за 40 пациентами с установленным диагнозом «лимфома» у детей Воронежской области составило от 16 дней до 6 лет.

К моменту полного завершения протокольного лечения, включая этап лучевой терапии, из 28 пациентов с лимфомой Ходжкина ремиссия была достигнута у 26 (92,8%) пациентов. Полная ремиссия зафиксирована у 18 (64,3%) пациентов, неподтвержденная полная ремиссия отмечена у 8 (28,6%) детей. Первая линия терапии оказалась неэффективна у 2 (7,1%) первично-рефрактерных больных. Поздний рецидив заболевания возник у 1 (3,5%) подростка, длительность наблюдения после достижения 2-й ремиссии составила 2 года. Умерло 2 (7,1%) пациента вследствие прогрессии опухоли. На момент окончания исследования в ремиссии находились 26 (92,8%) пациентов.

К моменту завершения протокольной терапии неходжкинской лимфомы ремиссия достигнута у 9 (75,0%) из 12 пациентов, у 1(8,3%) выявлен ранний рецидив с последующей прогрессией и смертью. В 1(8,3%) случае смерть наступила вследствие прогрессирования заболевания, без ответа на циторедуктивную терапию и 1 (8,3%) ребенок умер от полиорганной недостаточности на фоне ремиссии основного заболевания. На момент окончания исследования в ремиссии находились 9 (75,0 %) пациентов.

Показатели общей выживаемости всех больных с лимфомами представлены на рис. 4. 12.

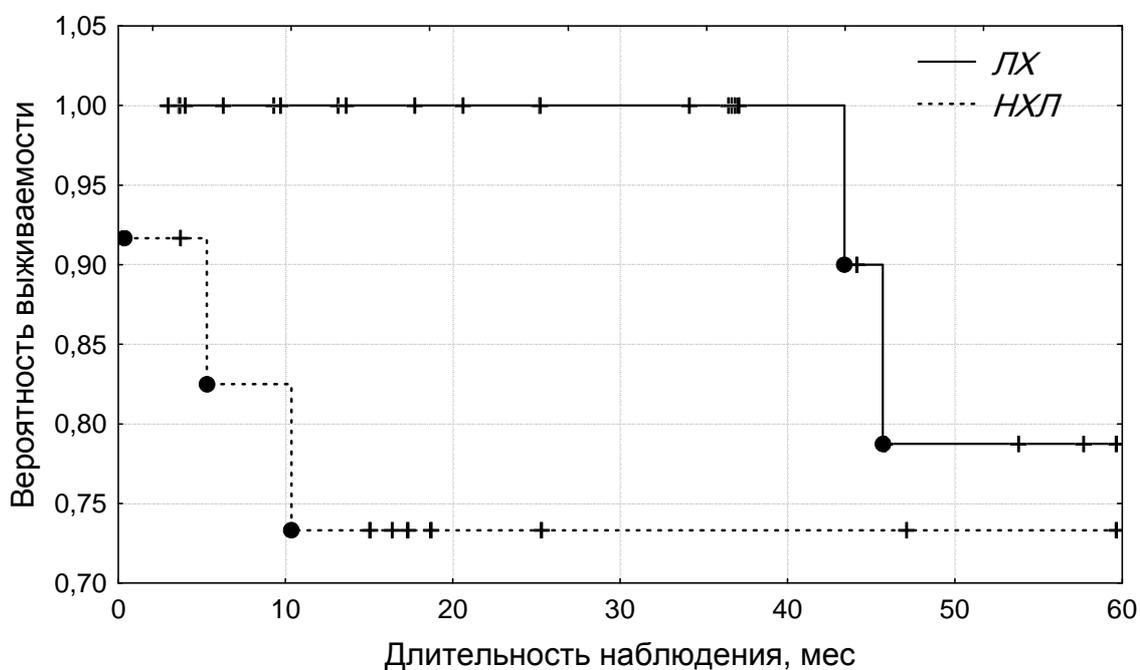


Рис. 4.12. Общая выживаемость больных с лимфомами

При проведении анализа историй болезни 250 госпитализаций 40 пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами от первичной госпитализации ребенка в стационар до достижения ремиссии или возникновения неблагоприятного события – прогрессия/смерть установлено, что **острое повреждение почек (ОПП)** зафиксировано у 5 (12,5 %) детей. В первой группе – у 28 пациентов с ЛХ на всех этапах стационарного наблюдения

ОПП не выявлено. У пациентов с НХЛ острое повреждение почек установлено в основном на этапе проведения интенсивной полихимиотерапии. В этой группе (12 детей с НХЛ) острое повреждение почек развилось у 5 (41,7%) пациентов. С учетом классификации острого повреждения почек – стадия «повреждение» (Injury) зафиксирована у 3 из 12 детей с НХЛ, двое из которых живы и один пациент умер. Стадия острого повреждения почек в виде «недостаточности» (Failure) выявлена у 2-х из 12 пациентов с последующим наступлением смерти у обоих.

На рис. 4.14- 4.18 представлена динамика уровней креатинина и цистатина С сыворотки у 5 пациентов с различными вариантами лимфом на разных этапах стационарного наблюдения.

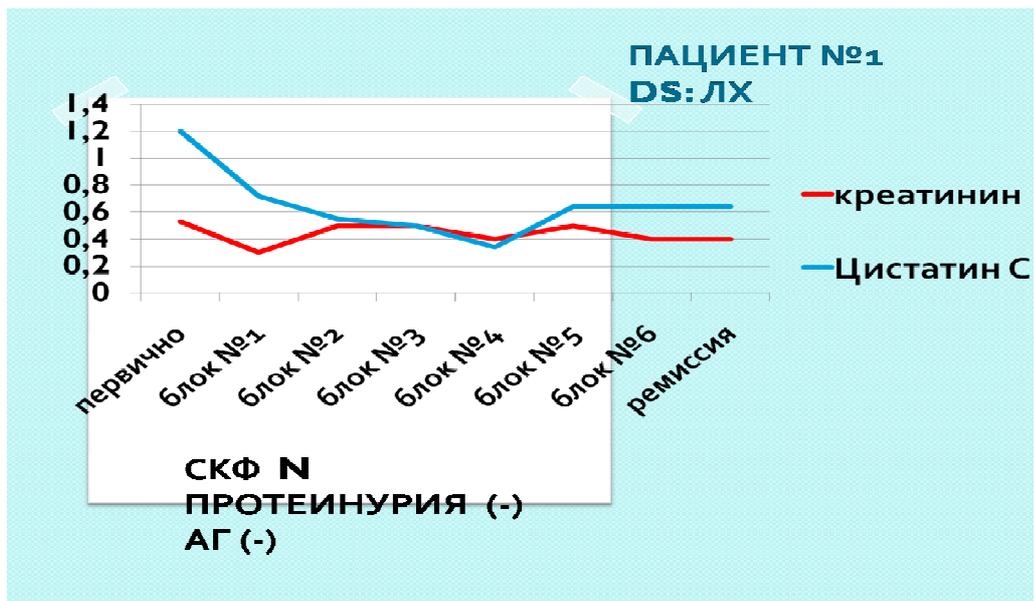


Рис. 4.14. Креатинин и цистатин С сыворотки у больного с лимфомой Ходжкина.



Рис. 4.15. Креатинин и цистатин С сыворотки у больного неходжкинской В-лимфомой.

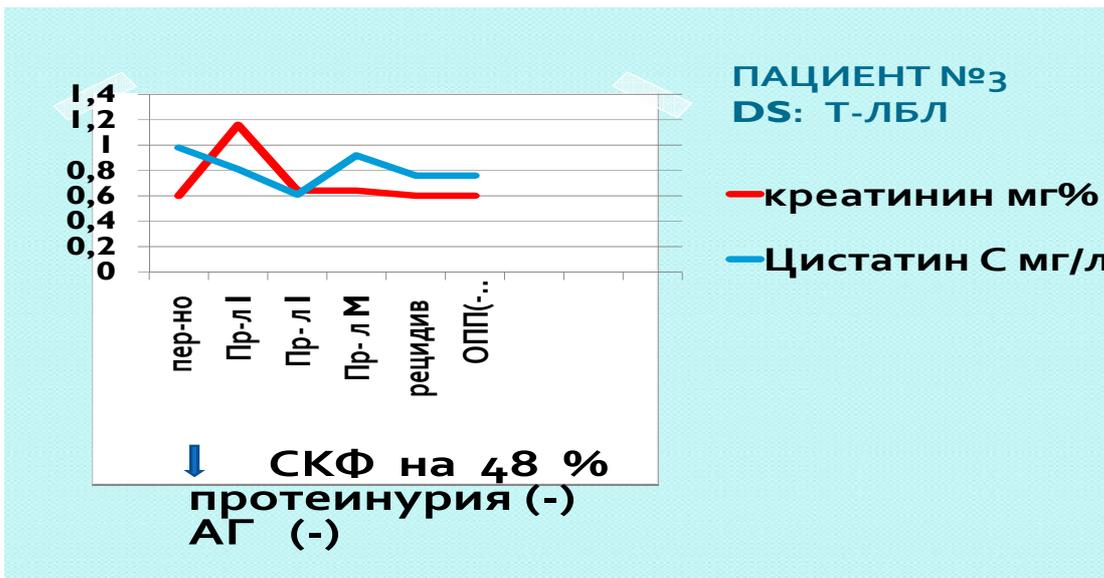


Рис. 4.16. Креатинин и цистатин С сыворотки у больного неходжкинской Т-лимфомой.

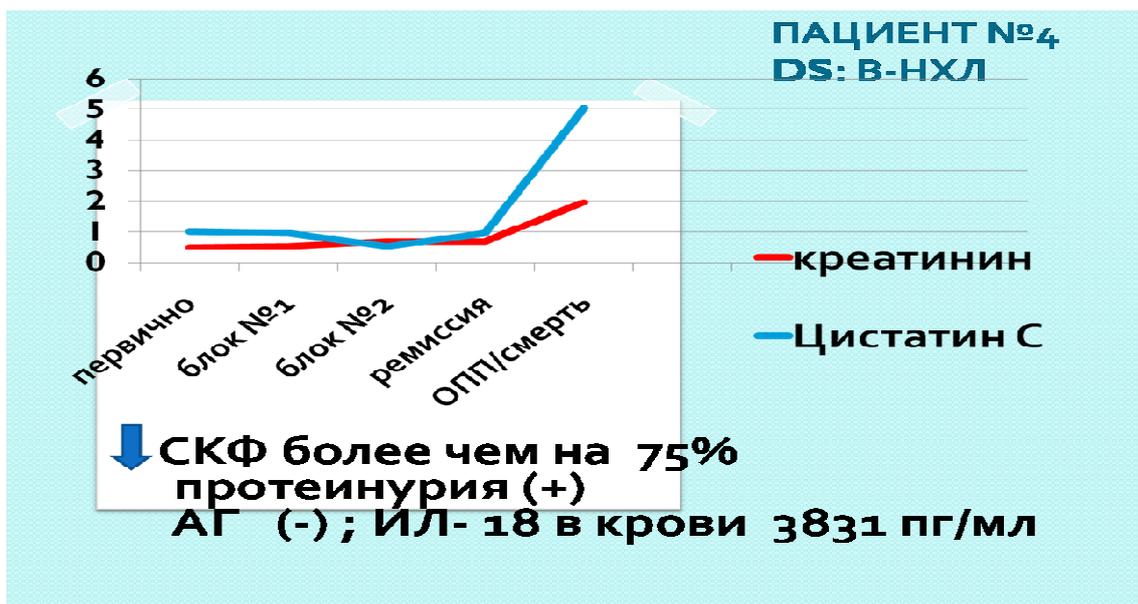


Рис. 4.10. Креатинин и цистатин С сыворотки у больного неходжкинской В-лимфомой.

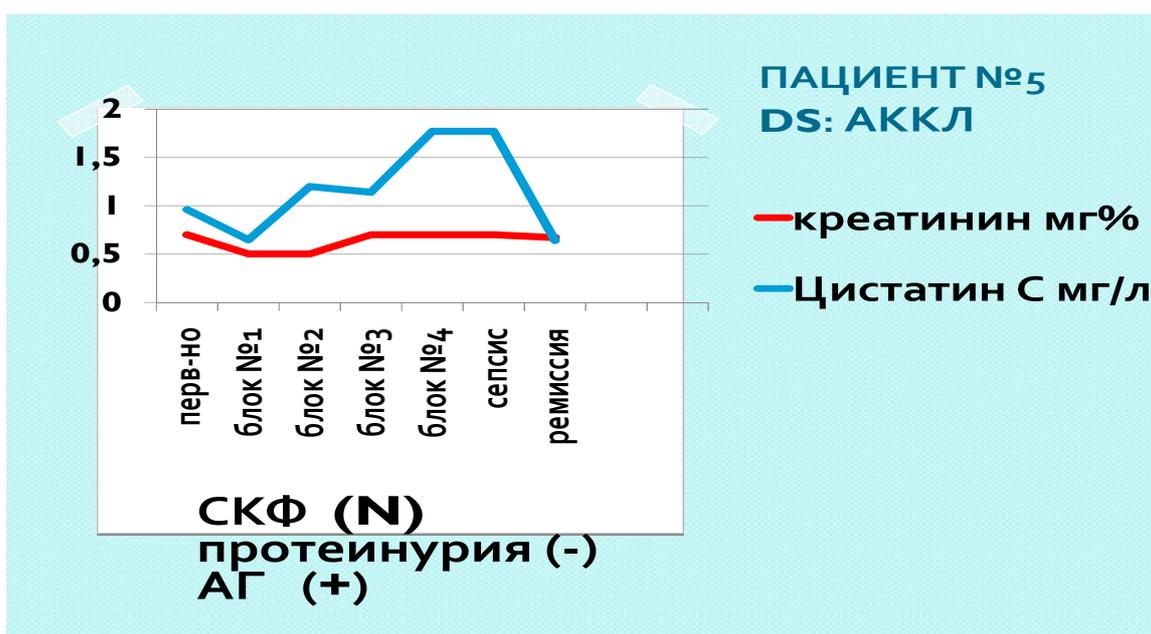


Рис. 4.11. Креатинин и цистатин С сыворотки у больного анапластической крупноклеточной неходжкинской лимфомой.

**Резюме.** В общей группе детей с лимфомами уровень цистатина С в сыворотке крови на фоне полихимиотерапии увеличивался выше нормативных значений ( $1,36 \pm 0,48$  мг/л), и после окончания интенсивной терапии его показатели сохранялись на повышенном уровне ( $1,30 \pm 1,10$  мг/л), практически соответствуя периоду интенсивной терапии. Однако обнаружены различия между группами больных с ЛХ и НХЛ по уровню цистатина С в динамике: в группе детей с ЛХ уровень цистатина С на фоне терапии увеличился у 25,0% больных, но в первый месяц после окончания лечения получено достоверное его снижение. В группе детей с НХЛ средний уровень цистатина С на фоне терапии увеличился у 41,7% больных, и в первый месяц без применения интенсивного лечения продолжалось некоторое нарастание его уровня. Особенно можно отметить значимое повышение уровня цистатина С в группе детей с НХЛ у 3-х пациентов: у 2-х на фоне инфекционного процесса и у 1-го на фоне полиорганной недостаточности с развитием острого повреждения почек. У данного больного уровень цистатина С в сыворотке крови повышался до 5,03 мг/л. При дальнейшем наблюдении за пациентами в период ремиссии по основному заболеванию, уровень цистатина С сыворотки не превышал нормативных значений. Таким образом, выявлено, что у больных с НХЛ на фоне интенсивной полихимиотерапии уровень цистатина С повышался значимо более часто, чем у больных с ЛХ, кроме того, на первом месяце после окончания терапии уровень цистатина С у больных с неходжкинскими лимфомами был достоверно выше, чем у больных с лимфомой Ходжкина. При оценке динамики уровня цистатина С у детей с лимфомами на фоне проведения различных схем полихимиотерапии отмечено, что максимальное нарастание уровня цистатина С возникало на фоне схем лечения в применении циклофосфида.

При расчете СКФ наиболее достоверные различия ее значений до и на фоне терапии установлены при применением формул, использующих одновременно креатинин, цистатин С сыворотки и рост ребенка.

При сравнении концентрации интерлейкина -18 в сыворотке крови пациентов с лимфомами на трех этапах стационарного наблюдения установлено, что средний уровень IL-18 в сыворотке крови в общей группе пациентов с лимфомами на фоне интенсивной терапии увеличивался, а после окончания терапии - снижался. В группе детей с лимфомой Ходжкина до начала терапии уровень IL-18 в крови был выше референтных значений у 50,0% первично госпитализированных детей; на фоне интенсивной терапии выше нормативных значений IL-18 отмечался уже у 18 (64,3 %) больных. В период стойкой ремиссии только у 18,7% детей уровень IL-18 сохранялся повышенным. В группе детей с неходжкинскими лимфомами до начала терапии концентрация IL-18 в сыворотке крови у 36,4% пациентов была выше референтных значений; оказавшись повышенным на фоне интенсивной полихимиотерапии у 7 (63,6%) больных. После окончания терапии концентрация IL-18 сохранялась высокой у 22,2% детей. Значимое повышение уровня IL-18 в сыворотке крови зафиксировано у 2 детей с НХЛ: у одного ребенка на фоне прогрессирования Т-клеточной лимфомы средостения, а у второго - при развитии полиорганной недостаточности, в том числе зафиксированного острого повреждения почек.

Что касается общей выживаемости больных с лимфомами, то она была более высокой у больных с ЛХ, по сравнению с больными с НХЛ - 92,5% и 75,0%, соответственно, за 6-ти летний период наблюдения.

## Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным проанализированной нами литературы, первичное поражение почек при лимфомах как у взрослых, так и у детей - явление редкое [Order B.M., 2004; Levendoglu-Tugal O., 2002; Arranz Arijia J.A. et al., 1994]. Хотя около 40% НХЛ первично локализуются экстранодально [Канин В.С. и соавт., 1997], на долю первичной неходжкинской лимфомы почки приходится менее 1% - 1,5% экстранодальных лимфом [Bailey J.E., et al., 1998; Deokar M. et al., 2008; Sharma S.B. et al., 2006]. Течение заболевания при этом агрессивное и характеризуется быстрой диссеминацией [Канин В.С. и соавт., 1997; Bailey J.E. et al., 1998; Осипов И.Ю. и соавт., 2011]. При первичной лимфоме почки установление диагноза «лимфома» нередко бывает трудным, а прогноз для пациентов весьма серьезен [Прокопенко Е.И. и соавт., 2008; Sieniawska M. et al., 1997; Vujanić G.M., 1995; Hayakawa A. et al., 2013]. В последние десятилетия появляются новые описания клинических случаев с вовлечением почек в патологический процесс при лимфоме [Moon L.D. et al., 2004; Jindal B. et al., 2009; Dinesh K. et al., 2010; Zhang J. F. et al., 2008; Becker A.M. et al., 2007].

Симптомы, характерные для патологии почек могут предшествовать установлению диагноза «лимфомы», выявляться одновременно с ним или наблюдаться в более поздние сроки [Лукина А.Е. и соавт., 2012, Sugawara E. et al., 2012; Barreto F. et al., 2006; Mehta A. et al., 2011; Dash S.C. et al., 2011].

В отличие от первичного, вторичное поражение почек при распространенных стадиях лимфом наблюдается очень часто, и при патологоанатомическом исследовании отмечается в 33% - 47% случаев [Иващенко М.А. и соавт., 1995; Bailey J.E. et al., 1998; Захарова Е.В. и соавт., 2009; Abdel H. et al., 1999; Rangel M., 2010]. В то же время прижизненная диагностика, по данным компьютерной томографии, не превышает 2,7-6% [Осипов И.Ю. и соавт., 2011], по другим сведениям, составляет до 11% [Graziano A. et al., 2007].

Частично это несоответствие отражает тот факт, что пациенты с предполагаемым поражением почек редко подвергаются биопсии. Luan D. и соавт. показали важную диагностическую и терапевтическую роль биопсии почек [Luan D. et al., 2001].

Вовлечение почек обычно встречается на поздних стадиях заболевания и клинически не проявляется, либо проявления неспецифичны. Могут быть отеки, гипертония, вероятно за счет почечной ишемии, вызванной давлением опухоли. Наблюдается умеренная протеинурия, незначительная гематурия и лейкоцитурия [Bailey J. E. et al., 1998; Deokar M. et al., 2008; Monfared A. et al., 2009; Olowu W. A. et al., 2008].

Визуализирующие методы диагностики, такие как УЗИ - почек, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), ПЭТ/КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства позволяют выявить одно- или двустороннее увеличение почек без и/или с признаками обструкций мочевых путей [Kaste S.C., 2008; Fiorini F., 2007; Cherpuri N.B. et al., 2003; Görg C., 1996; Ye X. H. et al., 2010]. В НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН при обследовании 250 детей с неходжкинскими лимфомами вовлечение в процесс почек отмечено лишь в 6% [Маякова С.А. и соавт., 2002]. Более низкий процент выявления вовлечения почек при лимфомах у детей по сравнению со взрослыми, вероятно, связан с меньшим количеством проведения биопсии почек, которая является иногда единственным методом, подтверждающим диагноз первичной лимфомы или лимфоматозной инфильтрации почек.

Таким образом, поскольку вовлечение почек в патологический процесс при лимфомах является недостаточно изученным, но может значимо повлиять на течение и исход болезни, мы решили посвятить свое исследование данной теме.

По нашим данным, только у одного больного с лимфомой Ходжкина заболевание дебютировало симптомами острого гломерулонефрита, у него в дебюте отмечалась макрогематурия и протеинурия, в связи, с чем первоначально больной был госпитализирован в нефрологическое отделение. Всего у 2-х (7,1%) детей с лимфомой Ходжкина выявлена патологическая лейкоцитурия при поступлении в стационар; патологической протеинурии и гематурии до начала лечения не было выявлено ни у кого из пациентов (кроме одного вышеописанного). Однако, при исследовании уровней креатинина, мочевины у больных до начала интенсивной терапии нами были выявлены следующие факты: у детей с лимфомой Ходжкина на момент поступления в стационар значения уровня креатинина выше возрастной нормы были зафиксированы у 5 (17,8%) пациентов, мочевины - у 1 (3,6%) ребенка.

У детей с неходжкинскими лимфомами, напротив, при поступлении ребенка в стационар уровень креатинина не превышал нормативных значений ни у одного из пациентов, а превышение уровня мочевины отмечено у 2-х (16,7%) детей. По всей видимости, у данных пациентов вторичное поражение почек патологическим процессом (лимфомой) все-таки не могло быть исключено.

При ультразвуковом исследовании почек, которое проводилось нашим детям на всех этапах стационарного наблюдения, выявлено, что при поступлении в стационар увеличение размеров почек, которое могло свидетельствовать о вовлечении их в патологический процесс, отмечалось у больных с лимфомами в 37,5% случаев. Рентгеновская компьютерная томография выявила у 3 (25,0%) детей с неходжкинской лимфомой (лимфомой Беркитта) - обструкцию мочевых путей опухолевыми массами до начала интенсивного лечения. На момент госпитализации 1 (3,7%) пациент в группе ЛХ имел отечный синдром в виде плеврита, у 3 (25,0%) из группы с НХЛ выявлен отечный синдром: в виде плеврита у 1-го ребенка и асцита у 2-х пациентов.

Артериальная гипертензия была зафиксирована у 4 (10,0%) пациентов. Таким образом, у отдельных пациентов с лимфомами можно было предположить наличие поражения почек патологическим процессом еще до начала интенсивной ПХТ. Это может быть согласовано с литературными данными, согласно которым, лимфоматозная инфильтрация почек, по данным аутопсий, выявляется почти в 50,0% случаев [Ткаченко Н.Я. и соавт., 2001; Monfared A. et al., 2009; Graziano A. et al., 2007; Malbrain M.L. et al., 1994; Stallone G. et al., 2000]. Инфильтрация прямо связана со степенью злокачественности процесса, имеет узловой тип роста или симметрично поражает обе почки, преимущественно корковый слой, в 16% случаев повышая массу почек, но оказывая незначительное влияние на их функцию. Лишь 10% больных с установленной при жизни лимфоматозной инфильтрацией почки имеют клинические признаки нефропатии [Иващенко М.А. и соавт., 1995; Захарова Е.В. и соавт., 2009; Dominguez – Perez et al., 2010]. Клинические проявления специфической инфильтрации почек часто либо отсутствуют, либо неспецифичны: боли в поясничной области, боли в животе, артериальная гипертензия, гематурия [Goto A. et al., 2004; Kemper M.J. et al., 2003].

При проведении интенсивной терапии лимфом остро встает вопрос о токсических воздействиях применяемых препаратов. Критическое состояние пациентов часто требует использования нескольких лекарственных препаратов, которые потенциально могут привести к почечной недостаточности, как по отдельности, так и в комбинации.

Острые лекарственные поражения чаще всего проявляются клинически снижением функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности. Даже при приеме терапевтических доз причиной острой почечной недостаточности является прямое нефротоксическое действие с развитием острого канальцевого некроза, несколько реже отмечаются реакции гиперчувствительности с манифестацией острого интерстициального нефрита, в

патогенезе которого, как предполагают, играют роль клеточные иммунные механизмы.

У наших пациентов на фоне химиотерапии зафиксировано нарастание уровней показателей, характеризующих поражение почек. Так, на фоне интенсивного лечения зафиксировано достоверное повышение уровня креатинина у 50,0% пациентов с лимфомами. Уровень мочевины на фоне интенсивного лечения в общей группе пациентов с лимфомами достоверно возрос до  $8,1 \pm 2,2$  ммоль/л, с превышением нормальных значений у 30 (75,0%) детей. В общей группе детей с лимфомами на фоне ПХТ также отмечено снижение СКФ до  $98,3 \pm 20,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что было достоверно ниже значений в периоде до начала ПХТ. У 3-х (10,7%) пациентов с ЛХ и у 4-х (33,3%) – с НХЛ СКФ была ниже 80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В период проведения интенсивного лечения у пациентов с НХЛ отмечалось также снижение относительной плотности мочи, но у пациентов с ЛХ этого не было зафиксировано.

Можно заключить, что у детей с лимфомами (с ЛХ и НХЛ) отмечено достоверное нарастание уровня креатинина на фоне интенсивной полихимиотерапии, у детей с НХЛ в большей степени. У детей с НХЛ – чаще и продолжительнее отмечалось повышение мочевины. Снижение СКФ на фоне ПХТ чаще отмечалось у детей с НХЛ (в 33,3% случаев против 10,7% при ЛХ). Также в группе пациентов с НХЛ отмечено достоверное снижение относительной плотности мочи (ограничение концентрационной функции почек) на фоне проведения ПХТ по сравнению с больными с ЛХ. По всей видимости, поражение почек на фоне интенсивной ПХТ более характерно для детей с НХЛ, нежели для детей с ЛХ.

Что касается динамики мочевого синдрома у больных с лимфомами на фоне ПХТ, то уровень протеинурии в общей группе больных лимфомами имел достоверное нарастание во время ее проведения: повышенный уровень белка в моче зафиксирован у 13 (46,4%) пациентов с ЛХ и у 7 (58,3%) детей с

НХЛ. Патологическая гематурия на фоне ПХТ отмечалась у 7 (25,0%) детей с ЛХ и у 2 (16,6%) пациентов с НХЛ (уровень до  $32,3 \pm 23,2 \cdot 10^6/\text{л}$ ), макрогематурия развилась у 2-х пациентов с НХЛ, причем у одного ребенка отмечалось почечное кровотечение после 6-го блока интенсивной терапии, у 2-го пациента макрогематурия явилась проявлением полиорганной недостаточности, в результате которой наступила смерть.

В общей группе пациентов с лимфомами на фоне проведения ПХТ возрос также уровень лейкоцитурии до  $15,4 \pm 0,3 \cdot 10^6/\text{л}$ ; патологическая лейкоцитурия отмечена уже у 15 (53,5%) пациентов с ЛХ и у 8 (66,7%) пациентов с НХЛ. Присоединение инфекции мочевой системы на фоне терапии происходило достаточно редко – всего у 4 больных (10,3%). Таким образом, нами отмечено достоверное нарастание частоты встречаемости мочевого синдрома (патологической протеинурии, гематурии, лейкоцитурии) на фоне интенсивной терапии больных с лимфомами, причем чаще патологический мочевой синдром фиксировался также у больных с НХЛ.

В нашей работе мы также исследовали новые маркеры почечного повреждения – цистатин С и интерлейкин-18.

**Цистатин С** как новый маркер оценки скорости клубочковой фильтрации впервые был представлен в 1985 г. [Gantzer M.L. et al., 2003]. Его продукция считается мало зависящей от мышечной массы, роста, пола, возраста, за исключением первого года жизни [Zhou H. et al., 2006; Goldstein S. L., 2007; Briguori C., 2014; Edelstein C.L., 2008]. Проведенные исследования выявили, что высокие уровни цистатина С при рождении в первый год постепенно снижаются и остаются относительно стабильными до 50 лет [Finney H. et al., 2000; Tsigou E. et al., 2013; Randers E. et al., 1999].

Цистатин С рассматривается с позиций самого точного эндогенного маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ), он признается также как показатель острого повреждения канальцев при токсических нефропатиях

[Ferguson M.A. et al., 2008; Tesch G.H., 2010; Devarajan P., 2011; Delanghe J.R., 2009]. По данным Blufpand H.N. и соавт., цистатин С позволяет более надежно выявлять умеренные нарушения функции почек, чем сывороточный креатинин у детей со злокачественными опухолями [Blufpand H.N. et al., 2011]. Herrero-Morín J.D. и соавт при обследовании тяжелобольных детей показали, что уровни сывороточного креатинина были статистически незначимыми в группах с уровнем СКФ выше или ниже 80 мл/мин./1,73м<sup>2</sup>, подтверждая низкую чувствительность сывороточного креатинина для выявления почечной дисфункции, тогда как уровень сывороточного цистатина С более четко отражал острое повреждение почек [Herrero-Morín J.D. et al., 2007]. Некоторые авторы указывают, что цистатин С так же может служить предиктором необходимости и длительности проведения диализа на ранних сроках ОПП [Хамин И.Г. и соавт., 2015].

В нашей работе было установлено, что уровень цистатина С крови до начала интенсивной полихимиотерапии у детей в общей группе больных с лимфомами составил  $0,92 \pm 0,22$  мг/л, то есть не превышал нормативных значений. На фоне интенсивного лечения он увеличился до  $1,36 \pm 0,48$  мг/л, а после окончания интенсивной терапии показатели цистатина С в крови сохранялись на уровне  $1,30 \pm 1,10$  мг/л и практически соответствовали периоду интенсивной терапии.

Уровень цистатина С крови в группе детей с ЛХ до лечения в среднем составил  $0,90 \pm 0,27$  мг/л и не превышал верхней границы нормативных значений ни у одного из пациентов; на фоне терапии он увеличился у 5 (25,0%) больных до  $1,53 \pm 0,56$  мг/л. В первый месяц после окончания лечения получено достоверное снижение уровня цистатина С (до  $0,89 \pm 0,34$  мг/л) по сравнению с периодом проведения химиотерапии. В период стойкой ремиссии по основному заболеванию уровень цистатина С оставался в пределах нормальных значений у всех пациентов и не превышал в среднем 0,88

$\pm 0,14$  мг/л. У детей с НХЛ средний уровень цистатина С до начала терапии составил  $0,95 \pm 0,14$  мг/л и был также в пределах нормативных значений у всех пациентов; на фоне терапии он увеличился у 5 (41,7%) больных до  $1,16 \pm 0,29$  мг/л, и в первый месяц без применения интенсивного лечения продолжалось некоторое нарастание уровня цистатина С, который составил  $1,78 \pm 1,48$  мг/л. Значимое повышение уровня цистатина С в группе детей с НХЛ после окончания терапии было особенно заметно у 3-х пациентов: у 2-х на фоне инфекционного процесса и у 1-го на фоне полиорганной недостаточности с развитием острого повреждения почек. У данного больного уровень цистатина С в сыворотке крови повысился до 5,03 мг/л. При дальнейшем наблюдении за пациентами в период ремиссии по основному заболеванию уровень цистатина С сыворотки не превышал  $1,01 \pm 0,27$  мг/л. Таким образом, нами были выявлены отличия по уровню цистатина С у больных с ЛХ и НХЛ после окончания ПХТ: на первом месяце после окончания терапии уровень цистатина С был достоверно выше у больных с НХЛ, чем у больных с лимфомой Ходжкина.

Нами также была проведена оценка динамики уровня цистатина С у детей с ЛХ на фоне проведения различных схем полихимиотерапии. Максимальные значения уровня цистатина С зафиксированы после проведения 2-го блока СОРР и ВЕАСОРР; обе схемы лечения включают в себе циклофосфамид. При оценке динамики уровня цистатина С в сыворотке крови у детей с НХЛ на фоне применения различных схем ПХТ с применением метотрексата, ифосфамида и циклофосфамида выявлено более высокое нарастание уровня цистатина С у больных во время одновременного применения метотрексата с циклофосфамидом, по сравнению с данными при одновременном применении метотрексата с ифосфамидом.

Цитостатические препараты из группы антагонистов фолиевой кислоты, к которым относится метотрексат, известны уже более полувека. В тече-

ние последних лет метотрексат является одним из компонентов лечения лимфом и других злокачественных новообразований. Метотрексат выводится преимущественно почками, посредством, как клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции. Примерно 80-90% препарата выделяется с мочой в неизменном виде в первые 24 часа. Конечный период полураспада метотрексата составляет около 8-10 часов. Сниженная элиминация метотрексата приводит к полиорганной токсичности – миелосупрессии, язвенному мукозиту на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, энцефалопатии. Кроме того, метотрексат как слабая кислота может преципитировать в канальцах при низкой рН мочи, с последующим развитием ОПН в 1,8% случаев. Часто развивается гипокалиемический метаболический ацидоз и гипокальциурия. Алкализация мочи до  $\text{pH} > 7$  уменьшает нефротоксичность и препятствует кристаллизации метотрексата в моче [Э. Чу и соавт., 2008; Иващенко М.А. и соавт. 1995; Nempel L. et al., 2003; Cohen I. J. et al., 2014; Csordás K. et al., 2011]. Существуют определенные факторы риска, которые могут способствовать снижению клиренса метотрексата и развитию ОПН. Среди них – возраст пациента, СКФ  $< 90$  мл/мин, предшествующее введению препарата повреждение почек, кислая реакция мочи ( $\text{pH} < 7.0$ ) до, во время, и после введения метотрексата, применение нефротоксических агентов, одновременное применение лекарственных препаратов, потенцирующих задержку выведения метотрексата. Ифосфамид входит в группу противоопухолевых алкилирующих средств, используется в течение последних 2-х десятилетий для терапии различных опухолей взрослых и детей. После применения ифосфамида с 1970 г. интерес к его использованию был уменьшен из-за тяжелых случаев геморрагического цистита, вызванных метаболитом - акролеином. В последние годы это осложнение уменьшено применением сопутствующей терапии месной (уромитексаном). Синтетический антидот хелатирует акролеин, что позволяет защитить эпителий мочевого пузыря. Последующие изучения

ифосфамида установили, что данный препарат обладает так же выраженной нефротоксичностью. В случае применения ифосфамида наиболее часто патология присутствует в проксимальном канальце. Поражение клубочка чаще носит вторичный характер. Терапия циклофосфамидом может осложняться уротоксическим действием – токсичные метаболиты приводят к развитию «асептического» геморрагического цистита, так как циклофосфамид и его метаболиты выводятся исключительно с мочой. Таким образом, выявленное нами более высокое нарастание уровня цистатина С у больных во время одновременного применения метотрексата с циклофосфамидом доказывает наличие почечного повреждения при применении данных препаратов.

Мы изучали интерлейкин -18, как маркер поражения почек. Цитокин **интерлейкин-18 (IL-18)** – провоспалительный цитокин, впервые обнаружен в 1989 г., в качестве IFN- $\gamma$  индуцирующего фактора, принадлежащий к семейству IL-1 [Dinarello C.A. et al., 2008]. IL-18 был выявлен в клетках кроветворных и некроветворных линий, продуцируется макрофагами, а также Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, Купферовскими клетками, кератиноцитами, остеобластами, клетками коры надпочечников, эпителиальными клетками многих тканей и органов, фибробластами и клетками микроглии [Chirag R., 2008; Novick D., 2001; Лындин А.А. и соавт., 2011]. Полагают, что IL-18 обладает противоопухолевым эффектом, который осуществляется посредством стимуляции на первом этапе неспецифического, а затем посредством развития специфического иммунного ответа, являясь непосредственным индуктором IFN- $\gamma$ , стимулирует пролиферацию и активацию Th1 клеток, функции цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. По данным литературы, уровень IL-18 повышается при некоторых формах лимфом (Т-лимфом), солидных опухолей, за счет способности клеток злокачественных новообразований самостоятельно продуцировать IL-18, который стимулирует опухолевую прогрессию [Kim K.E. et al., 2005]. Кроме того, IL-18

стимулирует инвазию и метастазирование, усиливает пролиферацию клеток неоплазмы и синтез в них эндогенных кислородных радикалов, вызывающих экспрессию Fas L, что приводит к Fas-опосредованному апоптозу иммунокомпетентных клеток, контактирующих со злокачественным новообразованием [Park S. et al., 2007]. IL-18 активирует протеинкиназы MAPK (mitogen-activated proteinkinase) в опухолевых клетках, увеличивая инвазивность последних [Gracie J.A., 2003], а также представляет собой одну из последних областей интереса как биомаркер токсичности при применении различных лекарственных средств [Campion S. et al., 2013].

Развитие хронической нефропатии – еще одна важная проблема у пациентов, перенесших интенсивное лечение по поводу онкологического заболевания [Ильин Н.В., 2007; Zubowska M. et al., 2013; Dekkers I.A. et al., 2013].

Нас особенно интересовало свойство IL-18 являться прогностическим маркером тяжести состояния и смертности на момент постановки диагноза ОПП [Parikh C.R. et al., 2004; Du Y. et al., 2011; Siew E. D. et al., 2010; Washburn K.K. et al., 2008].

Нами проводилось сравнение концентрации интерлейкина -18 (IL-18) в сыворотке крови пациентов с лимфомами на трех этапах стационарного наблюдения. Установлено, что средний уровень IL-18 в сыворотке крови в общей группе пациентов с лимфомами уже до начала терапии превышал нормальный, составив в среднем  $525,02 \pm 106,44$  пг/мл (верхняя граница нормы в сыворотке крови - 280 пг/мл), на фоне интенсивной терапии он увеличился до  $963 \pm 196,14$  пг/мл. После окончания терапии отмечено снижение уровня IL-18 до  $759 \pm 277,63$  пг/мл. В группе детей с лимфомой Ходжкина до начала терапии уровень IL-18 в крови составил  $680,19 \pm 152,87$  пг/мл и был выше референтных значений у 14 (50,0%) первично госпитализированных детей. На фоне интенсивной терапии он составил  $1060,65 \pm 322,06$  пг/мл, что было достоверно выше инициальных значений. При определении в крови

IL-18 у детей с доказанной ремиссией основного заболевания после окончания терапии установлено, что значения данного биомаркера стремительно снизились, средний уровень его составил  $443,21 \pm 51,37$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

В группе детей с неходжкинскими лимфомами до начала терапии концентрация IL-18 в сыворотке крови составила  $281,6 \pm 71,61$  пг/мл, только у 4 (36,4%) пациентов она была выше референтных значений; нарастание уровня IL-18 отмечено на фоне терапии до  $845,4 \pm 203,45$  пг/мл у 7 (63,6%) детей. После окончания терапии концентрация IL-18 сохранялась высокой у 2 (22,2%) детей и составила  $1128 \pm 564,03$  пг/мл. Нами зафиксировано значимое повышение уровня IL-18 в сыворотке крови у 2-х детей с НХЛ: у одного ребенка на фоне прогрессирования Т-клеточной лимфомы средостения, а у второго - при развитии полиорганной недостаточности, в том числе зафиксированного острого повреждения почек. У данного больного уровень интерлейкина -18 повысился до 3831 пг/мл.

У детей с лимфомой Ходжкина на фоне применения полихимиотерапии наибольший уровень интерлейкина-18 отмечен на 3-м месяце интенсивного лечения с применением схем, включающих циклофосфамид (СОРР, ВЕАСОРР). У детей с НХЛ нарастание показателей интерлейкина -18 в сыворотке крови выявлено на 3-м и 6-м месяце интенсивной полихимиотерапии с включением таких нефротоксичных препаратов, как метотрексат, ифосфамид, циклофосфамид.

В последние годы возрос интерес к поиску новых биомаркеров острого повреждения почек (ОПП). Среди них такие показатели, как цистатин С и интерлейкин -18, являются областью интенсивных современных исследований специалистами разных направлений, в том числе и педиатров [Савенкова Н.Д. и соавт., 2013; Koynar J.L. et al., 2010; Endre Z. H., 2011; McIlroy D.R., 2010;]. Известно, что ОПП способствует увеличению длительности пребыва-

ния в стационаре пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а также повышает риск летальности [Simsek A. et al., 2013].

Установлено, что острое повреждение почек в общей группе детей с лимфомами зафиксировано в 12,5 % случаев, причем в первой группе - у 28 детей с ЛХ на всех этапах стационарного наблюдения ОПП не выявлено. Во второй группе (12 детей с НХЛ) острое повреждение почек возникло у 5 (41,7 %) пациентов. С учетом классификации острого повреждения почек (см. главу 2) - стадия «повреждение» (Injury) зафиксирована у 3 детей из 12 с НХЛ, двое из которых живы, а один пациент умер. Стадия ОПП «недостаточность» (Failure) выявлена у 2-х больных из 12 детей с последующим наступлением летального исхода у обоих.

Долгосрочная нефротоксичность, еще одна проблема педиатров, наблюдающих детей перенесших полихимиотерапию, по поводу лечения онкологических заболеваний. Dekkers I.A. и соавторы в период с 2003 по 2009 г. исследовали долгосрочную нефротоксичность у 763 взрослых, перенесших интенсивное лечение по поводу рака различной этиологии в детском возрасте, в результате чего ими было установлено, что снижение СКФ наблюдалось у пациентов с односторонней нефрэктомией, а так же при сочетании лучевой терапии с применением цисплатина и ифосфамида. Альбуминурия выявлена при комбинированном лечении – нефрэктомия и лучевая терапия на брюшную полость. Персистирующие почечные повреждения были связаны с применением ифосфамида [Dekkers I.A. et al., 2013].

Таким образом, нами установлено, что больные с лимфомами представляют группу риска по развитию токсического (лекарственного) поражения почек - от минимальных изменений, не влияющих на состояние пациента, до изменений, приводящих к летальному исходу. Максимально тяжелое поражение почек имеют дети с неходжкинскими лимфомами на этапе полихимиотерапии, особенно при одновременном применении высоких доз ме-

тотрексата и циклофосфамида. Данная группа больных требует обязательной нефропротективной терапии и увеличения объема инфузионной терапии до 5 л/м<sup>2</sup>. Пациенты с сохраняющимся повышенным уровнем цистатина С и интерлейкина-18 в крови после окончания интенсивной терапии требуют динамического наблюдения, и, возможно, нефропротективной терапии, как возможная группа риска по развитию ХБП.

## Глава 6. ВЫВОДЫ, ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### ВЫВОДЫ

1. Поражение почек у детей с лимфомами выявлено на этапе проведения полихимиотерапии и заключалось в повышении уровня креатинина у 45,0% больных, мочевины у 75,0% больных, снижении СКФ у 25,0% больных, появлении протеинурии у 50,0% больных, гематурии у 22,5%, лейкоцитурии у 57,5 % больных. На фоне полихимиотерапии артериальная гипертензия зафиксирована у трети больных.
2. Поражение почек на фоне ПХТ было более выражено у детей с НХЛ по сравнению с пациентами с ЛХ и состояло в более частом повышении уровня мочевины, более частом снижении рСКФ и относительной плотности мочи.
3. Увеличение размеров почек по данным УЗИ максимально часто выявлено на этапе полихимиотерапии: у детей с НХЛ в 66,7% случаев (у 8 из 12 пациентов), при ЛХ в 21,4% случаев (у 6 из 28 пациентов).
4. Острое повреждение почек у детей с лимфомами выявлено в 12,5% (у 5 из 12 пациентов) в основном на этапе проведения полихимиотерапии. Летальный исход при НХЛ был только у больных, развивших острое повреждение почек.
5. Уровень цистатина С повышался у 30,0% пациентов с лимфомами на этапе ПХТ, он также являлся значимым маркером для оценки расчетной СКФ по формулам Zappitelli М и соавт. (2006), Bouvet Y. и соавт. (2006) и Schwartz G.J. и соавт. (2009) вместе с уровнем креатинина сыворотки и ростом ребенка.
6. Уровень цистатина С на этапе полихимиотерапии у пациентов с НХЛ повышался значимо чаще (в 41,7% случаев), чем у пациентов с ЛХ (в 25,0% случаев). После окончания терапии (в 1-й месяц) уровень цистатина С сыворотки крови сохранялся повышенным преимущественно у детей с НХЛ, по сравнению с пациентами при ЛХ ( $p < 0,05$ ). Уровень интерлейкина-18 нараст-

тал на фоне полихимиотерапии у 62,5% больных и сохранялся высоким после проведения полихимиотерапии у 17,1% детей с лимфомой. Сохраняющееся повышение уровня цистатина С и интерлейкина-18 может прогнозировать формирование хронической болезни почек.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для оценки состояния функции почек у детей с лимфомами необходимо проводить динамическое исследование уровня креатинина, мочевины, СКФ, функции концентрирования, общего анализ мочи, УЗИ почек до начала, на фоне и после окончания полихимиотерапии. Включение в исследование уровня цистатина С сыворотки крови увеличивает информативность в отношении поражения почек у детей на этапе ПХТ.

2. Исследования креатинина крови, СКФ, цистатина С сыворотки крови в динамике проведения полихимиотерапии позволяет выделить группы риска по развитию ОПП различной степени тяжести и своевременно проводить нефропротективную терапию (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами не менее 3л/м<sup>2</sup>/сут. с добавлением раствора 5%NaHCO<sub>3</sub>, применение аллопуринола, разбуриказы). Особое значение исследование вышеуказанных показателей имеет у детей с неходжкинскими лимфомами.

3. Для более точного расчета СКФ у детей лимфомами при подозрении на острое повреждение почек целесообразно включать в формулу расчета, кроме креатинина и роста ребенка, уровень цистатина С сыворотки крови - по Schwartz G.J. (2009); Zappitelli M. (2006); Bouvet Y. (2006).

4. Пациенты с сохраняющимися повышенными уровнями цистатина С и интерлейкина-18 в крови через 1 месяц после окончания интенсивной терапии требуют динамического наблюдения, и, возможно, нефропротективной терапии, как возможная группа риска по развитию ХБП.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анишкин М.Ю., Предложения по формированию биологической стадии при лимфоме Ходжкина у детей и подростков/ М.Ю. Анишкин, С.А. Кулева Б.А. Колыгин // Детская онкология. – 2008. – №1.– С 80 - 83.
2. Барышников А.Ю. Лимфомы у детей: практическое руководство под редакцией / А.Ю. Барышникова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – Москва: Практическая медицина, 2014. – С.1–238.
3. Болезнь Ходжкина у детей / Е.В. Самочатова [ и др.] // Детская гематология /онкология. – Москва: Алтус, 1997. – С.1-96.
4. Валиев Т.Т. Диагностика неходжкинских лимфом у детей: современный взгляд на проблему (обзор литературы)/ Т.Т.Валиев // Детская онкология . –2008. – №1.– С 22-35.
5. Валиев Т.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных неходжкинскими лимфомами / Т.Т. Валиев, А.В. Попов. – Москва, 2014. – С. 1-9.
6. Вельков В.В. Цистатин С- новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики / В.В. Вельков // Научно-практический журнал Клинико-лабораторный консилиум. –2011. –№1 (37).– С 27-38.
7. Возможности и проблемы современной терапии неходжкинских лимфом у детей и подростков /Е.В. Самочатова и др. // Педиатрия .- 2011. - №4(90). – С 37-43.
8. Вольченко А.А. Диагноз: Лимфома / А.А. Вольченко, Н.Н. Вольченко, А.В. Петроченков // Москва: Практическая медицина. – 2010. – С.1-142.
9. Воробьев А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. – Москва.: Ньюдиамед. - 2007. – С. 1-1287.

10. Грене Г. Й. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Ч. 3. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, IgA нефропатия, диабетическая нефропатия, амилоидоз, пострасплантационная нефропатия / Г.Й. Грене, Е. Кисс // Нефрология. – 2008. – №1. – С. 85-93.
11. Джалилов А.Ф. Неходжкинские лимфомы: основы классификации и иммуноцитохимической диагностики / А.Ф.Джалилов // Онкология . – 2013. –Т. 15, №4.–С. 264 - 272.
12. Долгосрочные результаты - ориентированной стратегии лечения детей и подростков с лимфобластными лимфомами / С.С. Куликова [ и др. ] // Онкогематология. – 2010. –№2.– С.13-20.
13. Иващенко М.А. Поражение почек при лимфосаркомах / М.А. Иващенко, В.М. Ермоленко, А.В. Пивник // Терапевтический архив. – 1995. – №5. – С. 80-83
14. Ильин Н.В. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина / Н.В. Ильин, Ю.Н.Виноградова // Практическая онкология. – 2007. – Т.8, №2. – С. 96-101.
15. Интерлейкин-17 и Интерлейкин-18, как биомаркеры сепсиса у онкологических больных / Н.Ю. Анисимова [ и др. ] // Вестник службы крови России. – 2011. –№ 4. – С.30-33.
16. Кадагидзе З.Г. Цитокины и их использование в онкологии/ З.Г. Катагидзе // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4 , № 3. –С. 131-139.
17. Каюков И.Г. Цистатин в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. – 2012. – Т.16, № 1. – С. 22–39.
18. Клинико-иммуноморфологическая характеристика лимфоидных опухолей у детей / С.А. Маякова [ и др. ] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2002. –№ 1. – С.14-18.

19. Клинический случай успешного применения методов лучевой диагностики при мультифокальной экстранодальной лимфоме / И.Ю. Осипов [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2011. – Т.1, №3. – С. 94-100.
20. Клиническое значение определения интерлейкина -8 и интерлейкина-18 в сыворотке крови и моче у больных с нефротическим синдромом / А.А. Лындин [ и др. ]// Клиническая нефрология. – 2011. –№4.– С. 31-34.
21. Комарова О.В. Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей: Автореф. дис. док. мед. наук. 2014.- М. – С. 47 с.
22. Лимфома Ходжкина: нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием / Д.А. Евстратов [ и др. ] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2015. – Т. 14. №2. – С. 6-11.
23. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика/ Е.А. Барях [ и др. ] // Клиническая Онкогематология. – 2010. – Т. 3. №2.– С.138-143.
24. Мазуров В.И. Классификация лимфом. Морфология, иммунофенотип, молекулярная генетика неходжкинских лимфом / В.И.Мазуров, Ю.А.Криволапов // Практическая онкология. – 2004.– Т. 5, № 3.– С. 169 -175.
25. Махонова Л. А. Проблемы в лечении лимфоидных опухолей у детей / Л.А.Махонова // Детская онкология. – 2007.– №1.– С. 4- 9.
26. Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лимфомы у детей. Под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. - Москва.: Практическая медицина, 2014. - 238 с.
27. Морозов Ю.А. Оценка функции почек в педиатрической практике/ Ю.А. Морозов, Т.В. Марченко, И.И. Дементьева . –2013 [электронный

ресурс] – Режим доступа. - URL:

<http://ukrjnd.com.ua/files/file/archive/n40/morozov.pdf>

28. Настаушева Т.Л. Современные аспекты нефрологии детей и подростков: краткое практическое руководство / Т.Л. Настаушева, В.П.Ситникова. – Воронеж.: ПРОСТО, 2012. –194с.
29. Особенности поражения почек при лимфоме Беркитта /А.Е. Лукина [и др.] // Терапевтический архив. –2012. – №7 . –С. 31-34.
30. Острая почечная недостаточность как первое проявление первичной лимфомы почек / Е.И. Прокопенко [ и др. ]// Терапевтический архив. – 2008. – №6. – С.73-76.
31. Острая почечная недостаточность у детей с онкогематологической патологией / И.Г. Хамин [ и др. ]// Онкогематология. – 2015. – 10 (111). – С. 23-29.
32. Острое повреждение почек: исторические аспекты и критерии диагностики / Ю.В.Копылова [и др. ] //Вестн. Трансплантологии и искусственных органов. – 2010.– Т.12, № 1.– С 94- 99.
33. Пашкова Ю.В. Диагностические критерии острого повреждения почек у детей раннего возраста: автореф. дис. канд. мед. наук / Ю.В.Пашкова. — Воронеж, 2013. — 23 с.
34. Переводчикова Н.И. Справочник: противоопухолевая химиотерапия / под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 1993. – С. 202-203.
35. Первичная артериальная гипертензия у детей и подростков: этиология, диагностика, терапия. Нормативные показатели артериального давления у детей Воронежского региона. Методические рекомендации /под ред. А.П. Швырева, Т.Л. Настаушевой, И.Я. Львович. – Воронеж, 2006. - 1-31 с.

35. Поражение почек при гемобластозах / Е.Г. Ворожейкина [и др.] // Тер. архив. – 2005. – №7. – С. 16-22.
36. Поражение почек при диссеминированной неходжкинской лимфоме (лимфосаркоме) - случай почечной недостаточности вследствие билатеральной лимфоматозной инфильтрации / Н.Я. Ткаченко [ и др.] // Нефрология и диализ. – 2001. – Т.3, №4. [электронный ресурс] – Режим доступа. – ( URL: <http://nefro.ru/magazine/article.php?id=8997>) (дата обращения 13.06.2013).
37. Поражение почек при лимфоплазмацитарных заболеваниях / Е.В. Захарова [ и др. ]// Нефрология и диализ. – 2009. – №2. – С. 68-93.
38. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек /А.В. Смирнов [ и др.] // Нефрология . – 2009 .– Т.13, №3. – С. 9-18.
39. Протокол лечения ALK позитивных АККЛ у детей и подростков (на базе модифицированного Международного протокола для лечения анапластических крупноплеточных лимфом у детей ALCL 99 и дополнения NHL-BFM 2012 ) / Мякова Н.В. [и др.]// Москва 2013. – с.1-40.
40. Результаты лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина: данные моноцентрового исследования / Р.И. Феоктистов [и др. ] // Онкогематология. – 2010. – №2.– С. 6-12.
41. Савенкова Н.Д. Острое повреждение почек / Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова, Е.А. Панков // Нефрология. – 2013. – Т.17. №4. С. 26-35.
42. Самочатова Е.В. Лечение неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток (В-НХЛ) у детей и подростков с использованием анти-CD20 моноклонального антитела (Мабтера) / Е.В.Самочатова // Протокол В-НХЛ–2004М. – 2004-2013.– С.1- 46.
43. Самочатова Е.В. Неходжкинские лимфомы у детей, подростков и взрослых пациентов молодого возраста/ Е.В.Самочатова // Вопросы

- гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. –2006.– Т.5, №3. – С.3-8.
44. Самочатова Е.В. Неходжкинские лимфомы у детей и подростков. Современное состояние проблемы: методические рекомендации для врачей / под ред. Е.В. Самочатовой. – Москва, 2007. – С. 1-34.
45. 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.30-34.
46. Семенова А.А. Факторы прогноза и результаты терапии первичной системной анапластической крупноклеточной лимфомы/ А.А. Семенова., Н.А. Пробатова., Е.Н. Сорокин // Онкогематология. –2008. – №3.– С.18- 24.
47. Семочкин С.В. Лечение Лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых / С.В. Семочкин., С.С. Лория., А.Г. Румянцев. // Онкогематология. – 2008.– №1-2.– С.18-26.
48. Семочкин С.В. Оптимизация технологий лечения лимфопролиферативных заболеваний у подростков и лиц молодого возраста: автореф. дис. на соискание уч. степени док. мед. наук / С.В. Семочкин. — Москва, 2007. — 51 с.
49. Случай развития острой почечной недостаточности при лимфобластной лимфосаркоме / В.С. Канин [и др. ]// Проблемы гематологии. – 1997. – №3. – С. 39-42.
50. Соснина А.В. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований ( методические рекомендации для врачей / А.В. Соснина, Н.В. Великая, А.И. Аутеншлюс. – Новосибирск, 2013. – С. 1-87.
51. Тареева И.Е. Лекарственные поражения почек/ И.Е.Тареева // Терапевтический архив. –1987. –Т.59. – С. 131 -135.

52. Томилина Н.А. Острая почечная недостаточность / Н.А.Томилина, О.Л. Подкорытова // Нефрология и диализ. – 2009. – Т.11, №1.– С. 4-20.
53. Чу Э.Химиотерапия злокачественных новообразований / Э. Чу, В. Де Вита. – Москва: Практика, 2008.– 447с.
54. Щербина А.Ю. Иммунология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / А.Ю.Щербина, Е.Д.Пашанов.– Москва : Медпрактика, 2006. – 431 с.
55. Якушенко Е. В. Интерлейкин-18: биологические эффекты и перспективы клинического применения: автореф. дис. д-ра мед. Наук / Е.В.Якушенко.— Новосибирск, 2012. — 18 с.
56. 18F-FDG PET/CT evaluation of lymphoma with renal involvement: comparison with renal carcinoma / X. H. Ye [ et al. ] // South Med J. – 2010. –Vol. 103, N 7.– P. 642-649.
57. Acute Kidney Injury Biomarkers - Needs, Present Status, and Future Promise / H. Zhou [et al.] // Nephrol Self Assess Program. – 2006. – Vol. 5, N 2.– P. 63– 71.
58. Acute Kidney Injury: Controversies Revisited / K. Yong [et al. ]// International J.Nephrology. – 2011.– P.1-17.
59. Acute Renal Failure and Bilateral Kidney Infiltration as the First Presentation of non-Hodgkin Lymphoma / A. Monfared [ et al. ] // Iranian J. Kidney Dis. – 2009. –Vol. 3, N 1. – P. 50-53.
60. Acute renal failure due to bilateral lymphomatous infiltrates. Primary extranodal non-Hodgin's lymphoma of the kidney: does it really exist? / M.L. Malbrain [ et al.] // Clin. Nephrol. – 1994. –Vol. 42. – P. 163-169.
61. Acute tumor lysis syndrome in Hodgkin disease / Mahajan A. [et al.] // Med. Pediatr. Oncol. – 2002.– Vol. 39, N 1.– P. 69-70.
62. Alchi B. Membranoproliferative glomerulonephritis/ B. Alchi , D. Jayne // Pediatr Nephrol. – 2010.– Vol. 25.– P. 1409–1418.

63. An 8-year old boy with recurrent macroscopic hematuria, weight loss, and kidney failure / M.J. Kemper [ et al. ]// J. Pediatrics . –2003.– Vol. 142.– P. 342-345.
64. An unusual case of acute renal failure: renal lymphoma / F. Ozaltin [ et al. ]// *Pediatr. Nephrol.* – 2004. –Vol. 19. – P. 912-914.
65. An unusual case of bilateral renal enlargement due to primary renal lymphoma / S.C. Dash [ et al. ] // *Indian J. Nephrol.* – 2011. –Vol. 21. – P. 56-58.
66. Andreoli S.P. Acute kidney injury in children/ S.P. Andreoli // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24. – C. 253-263.
67. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with renal involvement; a case report of direct bilateral kidney invasion by lymphoma cells / A.Goto [ et al. ]// *Ann. Hematol.* – 2004. – Vol. 83. –P. 731-732.
68. Autopsy diagnosis endemic Burkitt Lymphoma as the primary etiology of acute renal failure in children / W.A.Olowu [ et al. ]// *Pediatric Hematology. –Oncology* . – 2005. – Vol. 22, N 4. –P. 315-321.
69. Bailey J.E. Secondary renal neoplasms/ J.E. Bailey // *Abdominal Imaging.* – 1998. –Vol. 23. – P. 266–274.
70. Basu R. K. Approaches to the Management of Acute Kidney Injury in Children / R.K. Basu // *Recent. Pat. Biomark.* – 2011. –Vol. 1, N 1.– P. 49–59.
71. Bilateral primary renal Burkitt lymphoma in a child presenting with acute renal failure / M. Sieniawska [et al.]// *Nephrol. Dial. Transplant.* –1997. – Vol. 12.– P. 1490-1492.
72. Bilateral primary renal lymphoma with orbital metastasis in a child. / B. Jindal [et al.]// *Pediatr. Blood Cancer.* – 2009. –Vol. 52, N 4.– P. 539-541.

73. Bilateral renal cancer in children: a difficult, challenging and changing management problem / H. Abdel [et al.] // Clin .Oncol .(R. Coll. Radiol). – 1999.– Vol. 11, N 3. – P. 200-204.
74. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury / M.T. Nguyen[ et al.]// *Pediatr. Nephrol.* – 2007 [электронный ресурс] – Режим доступа. – (URL: [http://www.eurobio-rein.fr/images/Image/File/Nguyen MT 2007 Pediatr Nephrol AKI biomarkers Review](http://www.eurobio-rein.fr/images/Image/File/Nguyen%20MT%20Pediatr%20Nephrol%20AKI%20biomarkers%20Review). (дата обращения 12.07.2014)
75. Brguljan P.M. Human Cystatin C / P.M. Brguljan // *Turk. J. Biochem.* – 2007.– Vol. 32 , N 3. – P. 95–103.
76. Burkitt lymphoma with kidney infiltration: a cause of posterior leukoencephalopathy syndrome / A.D. Domínguez-Pérez [ et al. ]// *An Pediatr (Barc)*. – 2010. –Vol. 72, N 6. –P.437-439.
77. Calculation of glomerular eiltration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L / A. Larson [ et al. ] // *Scand. J. Clin. Lab.Invest .* – 2004. Vol. 64.– P. 25-30
78. Cammalleri L. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout/ L. Cammalleri // *Int. J. Med. Sci.* – 2007.– Vol. 4, N 2.– P.83-93.
79. Can Renal Leukemic Infiltration Cause Hypertension in Children? /O. Seref [ et al.] // *J. Pediatric Hematology/Oncology.* –2006.– Vol. 28.– P. 579-584.
80. Cancer cell immune escape and tumor progression by exploitation of anti-inflammatory and pro-inflammatory responses/ R.Kim [et al.] // *Cancer Biol. Ther.*– 2005. –Vol. 4, N 9. – P. 924–933.
81. Cario M. S. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. / M.S. Cario , M. Bishop // *Br. J. Haematology.* –2004.–N 127. – P. 3-11.
82. Chepuri N.B. CT of renal lymphoma in children / N.B. Chepuri // *AJR Am. J. Roentgenol .*– 2003. –Vol.180.– P. 429-431.

83. Chirag R. Parikh., Prasad Devarajan New biomarkers of acute kidney injury / R. Chirag // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36, N 4. – P. 159-165.
84. Clinical analysis of 18 cases with acute tumor lysis syndrome in children with B-cell lymphoma/ S. Huang [et al. ]// Zhonghua Er. Ke Za Zhi. – .2011. – Vol. 49, N 8. –P. 622-625.
85. Clinical value of cystatin C determination in children with lymphoma/ Y. Koksal[ et al.] // Bratisl lek listy.– 2011. –Vol. 112, N 4. –P.192-195.
86. Cohen I. J. REVIEW. How Long Can Folinic Acid Rescue Be Delayed After High-Dose Methotrexate Without Toxicity? / I. J. Cohen // Pediatr. Blood Cancer . – 2014.– Vol. 61. – P. 7–10.
87. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children / José David Herrer[ et al. ] //Critical Care. –2007. –N 11.– P. 1-7.
88. Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research / G. Filler [ et al.] // Clinical Biochemistry . –2005. –Vol. 25.– P. 1 – 8.
89. Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer / E. Bardi [ et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2004. –Vol.19.– P. 1145-1147.
90. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy /H.N. Blufpand[ et al.]// Pediatr. Blood Cancer .– 2011. –Vol.57.– P. 262-267.
91. David R. McIlroy. Biomarkers of Acute Kidney Injury/Mc Ilroy David // Anesthesiology. – 2010. –Vol. 112 , N 4. – P. 998-1004.
92. Delanghe J.R. How to estimate GFR in children/ J.R. Delanghe // Nephrol. Dial. Transplant. –2009.– Vol. 24.– P.714 -716.
100. Derivation and Validation of Cystatin C–Based Prediction Equations for GFR in Children /M. Zappitelli [et al.]// Am.J. Kidney Diseases . – 2006. – Vol 48, N 2. –P. 221-230.
101. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute

- kidney injury / P. Devarajan // *Expert Opin. Med. Diagn.* – 2008.– Vol. 2, N 4. –P. P. 387–398.
102. Devarajan P. Biomarkers for the Early Detection of Acute Kidney Injury / P. Devarajan // *Curr Opin Pediatr.* – 2011.– Vol. 23, N 2. –P. 194–200.
103. Devarajan P. Novel biomarkers for the early prediction of acute kidney injury /P. Devarajan // *Cancer Therapy* . – 2005. –Vol. 3. –P. 477-488.
104. Diagnosis of Renal Lymphoma by Percutaneous Image Guided Biopsy: Experience With 11 Cases /S. Hunter, E. Randers, S. Krue, E.J. Erlandsen // *Clin. Chem.* – 2006.– Vol.45. –P.1856-1858.
105. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C / Herget-Rosenthal [ et al. ] // *Kidney Int.* –2004. – Vol. 66.– P. 1115–1122.
106. Edelstein C. L. Biomarkers of Acute Kidney Injury/ C.L. Edelstein // *Adv. Chronic Kidney Dis.* –2008. – Vol. 15, N 3.– P. 222–234.
107. Elevated Urinary IL-18 Levels at the Time of ICU Admission Predict Adverse Clinical Outcomes / E.D. Siew [ et al.] // *Clin. J. Soc. Nephrol.* – 2010. —Vol. 5 , N 8.– P. 1497-1505.
108. Endre Z. H. New Markers of Acute Kidney Injury: Giant Leaps and Baby Steps/ Z.H. Endre // *Clin. Biochem. Rev.* –2011. – Vol. 32.– P. 121-124.
109. Estimation of glomerular filtration rate in children / F.Leger [ et al.] // *Pediatric Nephrology.* – 2002.– Vol. 17.– P. 903-907
110. Ferguson M. A. Biomarkers of Nephrotoxic Acute Kidney Injury/ M.A. Ferguson // *Toxicology.* – 2008. –Vol. 245,N3. –P. 182–193.
111. Fiorini F. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy/ F. Fiorini, L. Barozzi // *J. Ultrasound* . – 2007. –N 10.– P. 161-167.
112. Galteau M.M. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values / M.M. Galteau // *Clin. Chem. Lab. Med.* –2001.– Vol. 39. –P. 850 – 857.

113. Gantzer M.L. Cystatin C: Analysis and utility in Monitoring CFR / M.L. Gantzer, D. Behring // *Laboratory Medicine*. –2003.– Vol. 34, N. 2. – P.118-124.
114. Goldstein S. L. Kidney function assessment in the critically ill child: is it time to leave creatinine behind? / S.L. Goldstein // *Critical Care*. – 2007. – Vol .11, N 3. – P1-2.
115. Görg C. Sonographic patterns in extranodal abdominal lymphomas/ C. Gorg // *Eur. Radiol*. – 1996. –Vol. 6, N 6. –P.855-864.
116. Gracie J.A. Interleukin-18/ J.A. Gracia, S.E. Robertson, I. B. McInnes // *J. Leucocyte Biol*. – 2003. –Vol. 73 , N 2. –P. 213-214.
117. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check/ A. Grubb // *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. – 2010.– Vol. 70. – P. 65–70.
118. Han W. K. Biomarkers for early detection of acute kidney injury/ W.K. Han // *Current Biomarker Findings* . – 2012.–N 2. – P. 77-85.
119. Hodgkin Lymphoma and Nephrotic Syndrome in Childhood [ P. Farruggia [et al.] // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2010. –Vol. 77.– P. 1147-1149.
120. Ho J. Proteomics in acute kidney injury – current status and future promise / J. Ho, A. Dart, C. Rigatto // *Pediatr Nephrol*. – 2014. – Vol. 29. – P.163-171.
121. Hodgkin's disease with nephrotic syndrome / G. Gathwala [et al. ]// *Indian J. Pediatr*. – 1994. –Vol. 61, N 4.– P. 415-417.
122. Hodgkin's disease - the rare cause of nephrotic syndrome in children / J. Peregud-Pogorzelski [et al. ]// *Ann. Acad. Med. Stetin*. –2008.— Vol. 54, N 3. –P. 10-12.

123. How to assess glomerular function and damage in humans /Rahn Karl Heinz [et al.] // J. Hypertension. –1999. –Vol . 19. – P. 309 -317.
124. Hayakawa A. Primary pediatric stage III renal diffuse large B-cell Lymphoma / Akira Hayakawa, Nobuya Shimotake, Ikuko Kubokawa // Am J Case Rep. – 2013. Vol. 14 . - P. 34-37.
125. Identification of Anaplastic Lymphoma Kinase Fusions in Renal Cancer / Emiko Sugawara [ et al. ]// Cancer. – 2012. –P. 4427 -4436.
126. Human IL-18 Bioactivity in hematological malignancies with highly elevated serum IL-18 levels / Tacubo T. [et al.]// Acta Haematol. – 2000. – Vol.103. – P.162-164.
127. IgA nephropathy associated with Hodgkin's disease in children: a case report, literature review and urinary proteome analysis / S. Khositseth [et al. ] // Pediatr. Nephrol. – 2007. – Vol. 22, N 4. –P. 541- 546.
128. IgA nephropathy associated with leukemia and lymphoma: report of two cases / O. Motoyama [ et al.] // Clin. Exp. Nephrol. – 2008.– Vol. 12, N 2.– P. 140-143.
129. Ifosfamide nephrotoxicity in children: a mechanistic base for pharmacological prevention /L.Hanly [et.al.] // Expert Opin. Drug Saf. -2009.Vol. 8,N2.- P.155-168.
130. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function / L. Hempel [et al.]// Med. Pediatr. Oncol. – 2003. –Vol. 40, N 6. –P. 348-54.
131. Interleukin -18 as a Marker of Chronic Nephropathy in Children after Anticancer Treatment / M. Zubowska [ et al.]// Disease Markers. –2013.–Vol. 35. –P. 811–818.
132. Interleukin-18 and IL-18 binding protein/ C.A. Dinarello [ et al. ]// Frontiers in immunology. – 2013. – Vol. 4.– P 1-10.

133. Ishida Y. The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells/ Y. Ishida // FEBS Lett.– 2004. –Vol. 569, N 1–3. –P. 156–160.
134. Kaste S.C. Imaging pediatric abdominal tumors / S.C. Kaste // Semin. Roentgenol. – 2008.– Vol. 43, N 1. –P. 50-59.
135. Kellum J. A. Acute kidney injury / J.A. Kellum // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36, N. 4. –P. 141-144.
136. Kidney involment and renal manifestations in non-Hodgkins lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients / N. Da'as [ et al.] // Eur. J. Haematol. – 2001. –Vol. 67. – P. 158-164.
137. Leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and Wilms tumor in childhood: the role of birth weight / M.Rangel [et al. ]// European J.Pediatrics. – 2010. – Vol. 169.– P. 875-881.
138. Long – Term Nephrotoxicity in Adult Survivors of Childhood cancer / I.A. Dekkers [ et al.[ // Clin. J. Am. Soc. Nephrol . – 2013. – Vol. 8, N 6. – P.922 -929.
139. López-Aguilar E. Hodgkin's disease with the nephrotic syndrome. A case report /López-Aguilar E, González-Chirinos P, J. Fernández-Diez // Bol. Med. Hosp. Infant Mex. – 1993. –Vol. 50, N 11. – P. 828-831.
140. Lymphomas diagnosed by percutaneous kidney biopsy / T.Tornortb [et al.] // An. J. Kidney Dis. – 2003.– Vol. 42. – P. 960-971.
141. Management of Pediatric Tumor Lysis Syndrome / I. Tazi [et al. ]// Arab. J. Nephrology and Transplantation. – 2011.– Vol. 4, N 3. –P. 147-154.
142. Marín G.R. Acute kidney injury secondary to steroid-induced tumor lysis in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia: role of urinary alkalinisation and peritoneal dialysi / G.R. Marin, E. Majek //Arch. Argent Pe-diatr. – 2012. – Vol. 110. –P.118-22.

143. Mashhadi M.A. Low Prevalence of High-dose Methotrexate Nephropathy in Patients With Malignancy / M.A.Mashhadi // Iranian J. Kidney Diseases. –2012. –Vol. 6, N. 2.– P. 105 -109.
144. McIlroy D.R. Biomarkers of Acute Kidney Injury / D. R. McIlroy , G. Wagener, H. T. Lee // Anesthesiology. – 2010. –Vol 112. – P. 998 – 1004.
145. McMahon G. M. Biomarkers in Nephrology/ G.M. Mc Mahon // Am. J. Kidney Dis. – 2013. – Vol. 62, N 1.– P. 165–178.
146. Metabolic disorders in children with urolithiasis / D. Finke [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. – 2000.– Vol. 8, N 46.– P.198-199.
147. Mooshood A. Nephrotic Syndrome, Renal failure, and Renal Malignancy: An Anusual Tumor-Associated Glomerulonephritis / A. Mooshood // J. Am. Soc. Nephrol.– 1997. –Vol. 8. –P. 848-852.
148. Naud J. Biomarkers in Acute Kidney Injury / J. Naud // Biomarker Insights . – 2008 . – Vol. 3.– P. 115–125.
149. Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children: a report of five cases // J.L. Stéphan [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 1997.– Vol. 156, N 3.– P.239-242.
150. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD / George J. Schwartz [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20. – P. 629–637.
151. Non-Hodgkins lymphoma in a child presenting as nephromegaly and acute renal failure/ A. Mehta [et al.] //Indian Pediatr. – 2001.– Vol. 38, N 4. – P.407-410.
152. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with uterine and renal enlargement in a young girl / L.D. Moon [et al. ] // Pediatr .Radiol.– 2004. –Vol. 34, N 3. – P. 277- 279.
153. Novel Biomarkers for Contrast-Induced Acute Kidney Injury /Carlo Bri-guor[ et al.] // Bio.Med. Research Intern .– 2014.– P 1 -5.

154. Novick D. Novel IL-18BP elisa shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18 / D. Novick, B. Schwartsburd, R. Pinkus // CYTOKINE.– 2001. – Vol. 14, N 6.– P. 334–342.
155. Olowu W. A. A Stage 2 hypertension in a child with a rapidly enlarging kidney: answer. Burkitt's lymphoma/ W.A. Olowu // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. –Vol. 23, N 5. P. 729-731.
156. Olowu W. A. Stage 2 hypertension in a child with a rapidly enlarging kidney: question. Burkitt's lymphoma / W.A. Olowu . // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. –Vol. 23, N 5. –P. 727-728.
157. Order B.M. Primary bilateral renal Burkitt lymphoma in childhood / B.M. Order // *Rofo.* – 2004. –Vol. 176, N 8.–P.1175- 1177.
158. Pannu N. An overview of drug-induced acute kidney injury/ N. Pannu // *Crit. Care Med.* – 2008. –Vol. 36, N 4. –P. 216-223.
159. Park S. The dual effects of interleukin-18 in tumor progression / S. Park // *Cell. Mol. Immunol.*– 2007. – Vol. 4. N 5. –P. 329–335.
160. Pediatric Renal Non-Hodgkin Lymphoma With Inferior Vena Cava Thrombosis/ K. Dinesh [ et al.] // *J. Pediatric Hematology oncology.* – 2010 . – Vol. 32. –P. 147 -149.
161. Pharmacokinetic analysis of high-dose methotrexate treatments in children with hematologic malignancies / K. Csordás [ et al.] // *Orvosi Hetilap.* – 2011. –Vol.152, N 40.– P. 1609–1617.
162. Pretreatment cystatin C in children with malignancy: can it predict chemotherapy-induced glomerular filtration rate reduction during the induction phase? / Y.A. Al- Tonbary[ et al.] *Oncol.* – 2004.– Vol. 26.– P. 336-341.
163. Primary renal lymphoma – a case report / M. Deokar [et al.]// *Bombay Hospital J.* – 2008. –Vol. 50, N 3. – P. 522-525.
164. Primary Renal Lymphoma and Hypercalcemia in a Child / O. Levendoglu-Tugal [et al.] // *Leuk Lymphoma.* – 2002. –Vol. 43, N 5. –1141-1146.

165. Primary renal lymphoma does exist: case report and review of the literature / G. Stallone [ et al.] // J. Nephrol. – 2000.– Vol. 13 , N 5. – P.367-372.
166. Primary renal lymphoma presenting with hypertension /A. M. Becker [ et al.] // Pediatric Blood & Cancer . – 2007.– Vol. 48. –P. 711–713.
167. Primary renal lymphoma: report of 3 cases and review of the literature / J.A. Arranz Arija [et al.] //Am. J. Nephrol. – 1994. –Vol. 14, N 2. –P.148-153.
168. Primary renal Non-hodgkins lymphoma with inferior vena cava involvement: report case in Hiv-infected patient / A. Graziano [et al.]// Acta Chirurgica Mediterranea. – 2007. –Vol. 23. – P. 119 -121.
169. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome /M. Darmon [ et al.] // Leukemia and Lymphoma.– 2010. – Vol. 51. N . 2.– P. 221–227.
170. Purnima Dey Sarkar Cystatin C – a novel marker of glomerular filtration rate: a review/ Purnima Dey Sarkar [et al.]// Indian J. Clin. Biochemistry. –2005. –Vol. 20.– P.139-144.
171. Ramachandran B. Acute kidney injury in critically ill children: More than just urine output / B. Ramachandran // Indian J. Crit Care Med. – 2013 .– Vol. 17, N 4. –P. 203-204.
172. Randers E. Reference interval for serum cystatin C in children // Clin Chem.-1999. V.45. - P.1856-1858.
173. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children / H. Finney[ et al.] // Arch. Dis. Child. – 2000. – Vol. 82, N 1. – P. 71–75
174. Renal function and low-molecular-weight proteins (cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in child and young adult cancer survivors / J. Stefanowicz [et al.]//J. Pediatr. Hematol .Oncol. –2012. –Vol. 34, N 6. –P. 461-466.

175. Renal Lymphoma. Atypical Presentation of a Renal Tumor /Francualdo Barreto [et al.] // Intern. Braz. J. Urol . –2006.– Vol. 32 , N 2. –P.190-192.
176. Renal Lymphoma. The Diagnostic and Therapeutic Roles of Fine-Needle Aspiration. Am J Clin Pathol.- 2001. – Vol. 115. – P.18-31.
177. Richmond J. Renal lesions associated with malignant lymphomas/ J. Richmond [et al.] // Am. J. Med. – 1962.– Vol. 32. – P.184–207.
178. Role of New Biomarkers: Functional and Structural Damage / E. Tsigou [ et al.] // Critical Care Research and Practice.–2013. – P. 1-13.
179. Seidemann S. K. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with Non-Hodgkin's Lymphoma and B-ALL / S. K. Seidemann , U. Meyer, P. Jansen // Klin. Padiatr. – 1998.– Vol. 210, N 4.– P. 279-284.
180. Sharma S.B. Tripathi R. Primary renal lymphoma in a child /S.B. Sharma // Indian J. Pediatr. – 2006. –Vol. 73, N 10. –P. 947.
181. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula?/ G.Filler[ et al.]// Pediatr. Nephrol. – 2003. –Vol. 18.– P. 981–985.
182. Simon J. Interpreting the estimated glomerular filtration rate in primary care: Benefits and pitfalls / J. Simon., M.Amde., Poggio E.D. // Clev. Clinic J. Med. –2011.– Vol. 78, N 3.– P. 189-195.
183. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children /A. Grubb [ et al. ]//Clin. Chem. – 2005. –Vol.51. –P.1420-1431.
184. Simsek A. New Biomarkers for the Quick Detection of Acute Kidney Injury/ A. Simsek // ISRN Nephrology. – 2013. – P. 1-9.

185. Sirota J.C. Biomarkers of Acute Kidney Injury / J. C. Sirota, J. Klawitter, C. L. Edelstein// J. Toxicology. – 2011.– P.- 1-10.
186. Slocum J. L. Marking Renal Injury: Can We Move Beyond Serum Creatinine? / J.L. Slocum // Transl. Res. – 2012. – Vol. 159, N 4. –P. 277–289.
187. Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre Biomarkers for the Diagnosis of Acute Kidney Injury/ S. Sushrut //Nephrol. Clin. Pract. –2008. – P. 192-197.
188. Sushrut S. Waikar. Diagnosis, Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury/ S. Sushrut // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. –N 3. – P. 844-861.
189. Tesch G.H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective / G.H. Tesch // Nephrology . – 2010.–N 15.– P. 609–616.
190. Test Characteristics of Urinary Biomarkers Depend on Quantitation Method in Acute Kidney Injury / A.M. Ralid [et al.]// J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. –Vol.23, N 2.– P. 322-333.
191. The current status of biomarkers for predicting toxicity /S. Campion [ et al. ] // Expert Opin .Drug Metab. Toxicol. – 2013. –Vol. 9, N 11.– P.1-28.
192. The Tumor Lysis Syndrome / C. Howard [et al.]// N. Engl. J. Med. – 2011. –Vol. 364 , N 19.– P.1844-1854.
193. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics / G. Filler [et al.]// Clin. Chem. Lab. Med. – 2012. –Vol. 50, N 12. –P. 2081–2091.
194. Tumor Lysis Syndrom / A. Rajendran[ et al. ]// Indian J. Pediatrics. – 2013.– Vol.80. –P. 50-54.[электронный ресурс] – Режим доступа. – (URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12098-012-0824-7#page-1> (дата обращения 11.06.2014))
195. Tumor lysis syndrome in children with non-Hodgkin lymphoma / S. Alavi . [et al.] // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2006. –Vol. 23.– P.65-70.

196. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury / E.Akcaý [ et al. ]// Intern. J. Nephrology and Renovascular Disease.– 2010. –N 3.– P. 129–140.
197. Urinary Biomarkers in the Clinical Prognosis and Early Detection of Acute Kidney Injury/ J.L. Koyner [ et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. –Vol. 5, N 12. – P. 2154-2165.
198. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis/ C.R. Parikh [et al.]//Am J Kidney Dis. – 2004. – P. 405-414.
199. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children/ K. K. Washburn[ et al. ]// Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Vol. 23, N 2. –P. 566–572.
200. Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease / J. Barratt[ et al.]// CMAJ. – 2007. – Vol. 177, N 4.– P. 361-368.
201. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center / Y. Du [et al.]// Pediatr. Nephrol. – 2011.– Vol. 26.– P. 267-274.
202. Vujaníc G. M. B-cell non-Hodgkin's lymphoma presenting as a primary renal tumour in a child/ G.M. Vujanic // Med. Pediatr. Oncol. – 1995.– Vol. 25, N 5. –P. 423-426.
203. Which Creatinine and Cystatin C Equations Can Be Reliably Used in children? / J. Baccheta [et al.]// Clin. J. Am. Nephrol. – 2011.– Vol. 6. – P 552-560.
204. Zappitelli M. Derivation and validation of cystatin C–based prediction equations for GFR in children / M. Zappitelli [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2006. – Vol. 48. – P. 221–230.

205. Zappitelli M. Estimating Glomerular Filtration Rate in Children at Serial Follow – up When Height Is Unknown / M. Zappitelli, X. Zhang, B. J. Foster // Clin. J. Am. Nephrol. – 2010.– Vol. 5. –P. 1763-1769.
206. Zhang J. F. Renal tubular acidosis as an initial manifestation in children with malignant lymphoma / J.F. Zhang // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2008. – Vol. 10, N 4. –P. 500-503.

### СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АККЛ	- анапластическая крупноклеточная лимфома
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ДВККЛ	- диффузная В-крупноклеточная лимфома
КМ	- костный мозг
ЛБ	- лимфома Беркитта
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
ЛТ	- лучевая терапия
ЛХ	- лимфома Ходжкина
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НХЛ	- неходжкинские лимфомы
ОПП	- острое повреждение почек
РКТ	- рентгеновская компьютерная томография
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СОЛО	- синдром острого лизиса опухоли
СРБ	- С-реактивный белок
ХБП	- хроническая болезнь почек

- ABVD - адриамицин, блеомицин, винкристин, дакарбазин
- BFM - исследовательская группа Berlin-Frankfurt-Munster  
NHL-BFM-90/95; В -NHL - 2004m – протоколы лечения неход-  
жкинских лимфом из В- и Т- клеток
- BEACOPP - блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид,  
винкристин, прокарбазин, преднизолон
- DAL - Deutsche Arbeitsgemeinschaft fur Leukamieforschung und behandlung  
in Kindersalter – немецкая группа по исследованию лейкозий у де-  
тей (DAL-HD – 90/95; DAL-GPOH-2002) - протоколы лечения лим-  
фомы Ходжкина
- ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (иммуноферментный ана-  
лиз)
- IL-18 - интерлейкин – 18
- OEPA - винкристин,этопозид,преднизолон,доксорубицин
- OPPA - винкристин, прокарбазин,преднизолон, доксорубицин
- COPP - циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин