

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-14-23



**Для цитирования:** Рябухина Ю.Е. По материалам конференции «Алгоритмы urgentных ситуаций в онкогематологии. Подходы и лечение». Онкогематология 2022;17(3):14–23. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-14-23

**For citation:** Ryabukhina Yu.E. According to the materials of the Conference “Algorithms of emergency situations in oncohematology. Approaches and treatment”. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):14–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-14-23

## По материалам конференции «Алгоритмы urgentных ситуаций в онкогематологии. Подходы и лечение»

10 сентября 2021 г.

*В Онкологическом центре Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» 10 сентября 2021 г. состоялась конференция, посвященная тактике ведения пациентов с онкогематологическими заболеваниями в urgentных клинических ситуациях.*

*На конференции с докладами выступили не только ведущие российские онкологи и гематологи, но и врачи других специальностей (по поддерживающей терапии, инструментальной диагностике, анестезиологи-реаниматологи, акушеры-гинекологи, патоморфологи).*

*Были освещены самые актуальные вопросы диагностики и лечения пациентов в тех случаях, когда незамедлительная правильно выбранная тактика может способствовать благоприятному прогнозу.*

Онкогематологические заболевания характеризуются разнообразием локализации и клинической симптоматики. В ряде случаев объемные опухолевые образования, расположенные, например, в средостении, могут вызывать синдром компрессии верхней полой вены (СКВПВ), а опухоли с локализацией в брюшной полости — приводить к кишечной непроходимости, перфорации полого органа, развитию кровотечения.

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС), изолированно поражающие головной и спинной мозг, характеризуются, как правило, агрессивным течением и проявляются прогрессирующей очаговой и общемозговой неврологической симптоматикой.

При множественной миеломе в случае отсутствия противоопухолевого лечения нередко наблюдается поражение почек (миеломная нефропатия), приводящее к развитию острой и хронической почечной недостаточности.

Широкий спектр клинических проявлений лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) при различных urgentных ситуациях диктует необходимость разработки алгоритма диагностики, лечения и мониторинга осложнений. Анализ возможностей коррекции этих состояний и врачебный опыт свидетельствуют о необходимости применения мультимодальной концепции, способствующей повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни пациентов.

Открывая конференцию, руководитель Онкологического центра «Лапино» группы компаний (ГК)

«Мать и дитя», член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. **Михаил Михайлович Давыдов** в выступлении сделал акцент на возможностях хирургического лечения при лимфомах желудочно-кишечного тракта (желудка, тонкой и толстой кишок) в urgentных ситуациях [1]. По данным литературы, у 30–50 % таких больных возникают кровотечения, обусловленные распадом опухоли и перфорацией полого органа, а также наблюдаются стеноз и кишечная непроходимость. Эти осложнения могут диагностироваться как в дебюте заболевания, так и в процессе противоопухолевой терапии. Таким пациентам часто необходимо срочное хирургическое вмешательство. При развитии стеноза у ряда пациентов с лимфомой желудочно-кишечного тракта возможно применение консервативной терапии, но при изъязвленной форме опухоли, сопровождаемой кровотечением, попытки эндоскопического гемостаза нередко безуспешны или невозможны и возникает необходимость экстренного оперативного вмешательства — резекции или удаления органа, пораженного опухолью.

Клиническая картина осложнений, развивающихся на фоне проводимого противоопухолевого лекарственного лечения лимфомы, может напоминать такие состояния, как некротическая энтеропатия, энтерит и др. Это затрудняет принятие решения и возможность экстренного хирургического вмешательства. В таких ситуациях, угрожающих жизни больного, обоснованным и целесообразным представляется определение тактики ведения пациента совместно хирургом, анестезиологом и гематологом.

На диагностические возможности верификации диагноза и общие принципы ведения пациента обратила внимание заведующий отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя», профессор, д.м.н. **Первин Айдыновна Зейналова**, остановившись на наиболее частых urgentных клинических ситуациях в практике онкогематолога [1]. Около 20 % всех опухолей средостения занимают лимфоидные опухоли, чаще встречающиеся у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет. Трудности при выполнении биопсии в целях морфологической верификации диагноза могут быть обусловлены анатомо-топографическими особенностями расположения опухоли, высоким риском развития осложнений при проведении наркоза, коагулопатиями. Ситуацию может осложнять СКВПВ, который встречается в 30 % случаев на момент обращения к врачу. В таких ситуациях целесообразным представляется использование тонкоигольной биопсии с цитологическим исследованием, которое позволяет в кратчайшие сроки (через 1,5–2 ч после взятия материала) не только провести дифференциальную диагностику ЛПЗ с другими новообразованиями, но и определить «линейную направленность» опухоли. Такая тактика особенно важна в случае развития СКВПВ, при котором необходимо как можно быстрее начать лекарственную противоопухолевую терапию.

Нередко наблюдаются ситуации, когда из-за наличия опухолевого образования в брюшной полости возникает компрессия органов и тканей, появляется интенсивный болевой синдром и риск развития таких осложнений, как холестаз, гидронефроз, почечная и печеночная недостаточность. В этих случаях цитологическая диагностика является оптимальной для принятия решения о начале противоопухолевой терапии, поскольку получение результатов морфологического исследования с последующим иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием занимает от 7 до 14 дней.

Особый акцент в выступлении П.А. Зейналова сделала на ПЛЦНС, которые, по данным литературы, составляют 2–3 % всех опухолей центральной нервной системы. Несмотря на небольшую частоту встречаемости, лимфомы с локализацией в головном мозге, как правило, имеют агрессивное течение. Основное клиническое проявление у 70–80 % пациентов – очаговая неврологическая симптоматика вследствие поражения паренхимы мозга и его оболочек [2].

Трудности диагностики обусловлены локализацией опухоли, в связи с чем морфологическая верификация, в частности стереотаксическая биопсия, не всегда возможна. В ряде случаев диагноз удастся установить только на основании данных цитологического исследования ликвора и иммунофенотипирования опухолевых клеток [3, 4].

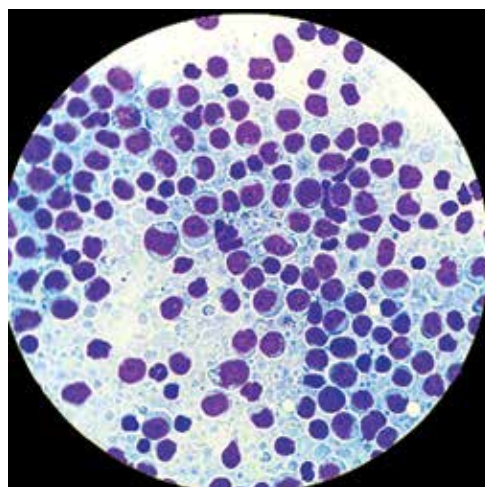
В завершение выступления П.А. Зейналова еще раз подчеркнула необходимость комплексного мультидис-

циплинарного подхода к диагностике и лечению онкогематологических заболеваний в ситуациях, угрожающих жизни больного и требующих обоснованного и незамедлительного принятия решения.

Продолжила тему диагностики ЛПЗ руководитель лабораторной службы Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя», врач-цитолог **Ольга Валерьевна Сеницына**, обратив особое внимание на ряд преимуществ тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием [1]. Метод характеризуется малой инвазивностью, высокой достоверностью при условии достаточной информативности полученного материала, простотой выполнения манипуляции при небольшой частоте осложнений, а также возможностью многократного использования. Это позволяет применять тонкоигольную аспирационную биопсию для дифференциальной диагностики ЛПЗ, определяя «линейную направленность» лимфомы (рис. 1–3), реактивных изменений (рис. 4) и метастазов опухолей (рис. 5).

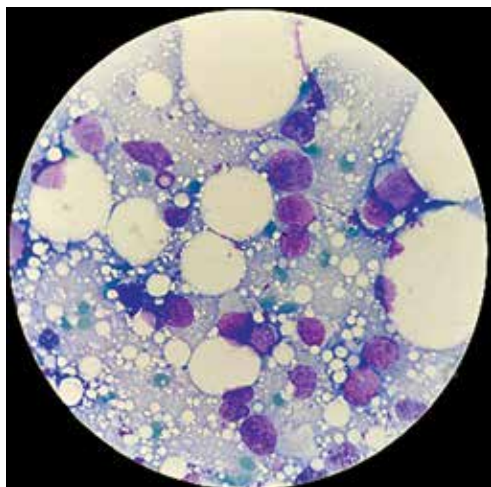
В заключение выступления О.В. Сеницына привела ряд наблюдений, в которых показала, что благодаря полученным в кратчайшие сроки результатам цитологических исследований противоопухолевая терапия в режиме предфазы привела к быстрому улучшению клинического состояния пациентов.

Несмотря на все достоинства данного метода, цитологическая диагностика не всегда доступна для широкого использования, поскольку требует квалификации специалиста-цитолога. Результаты проведенных исследований показали, что точный диагноз ЛПЗ может быть достигнут при цитологическом исследовании в 85–90 % случаев, если применяются дополнительные современные технологии [5]. На помощь врачу-цитологу в настоящее время могут быть привлечены иммуноцитохимическое исследование, иммунофенотипирование методом проточной цитофлуориметрии, молекулярно-генетические методы.

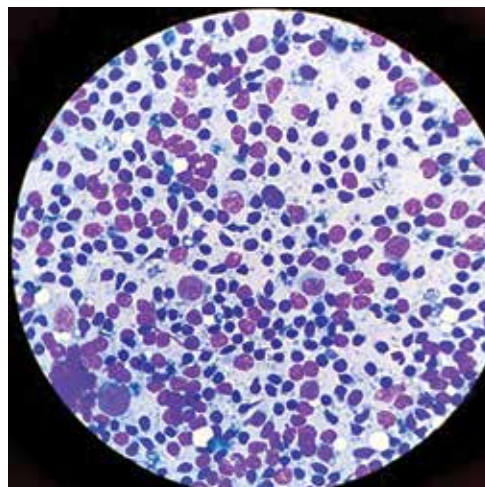


**Рис. 1.** Фолликулярная лимфома: популяция мономорфных лимфоидных клеток

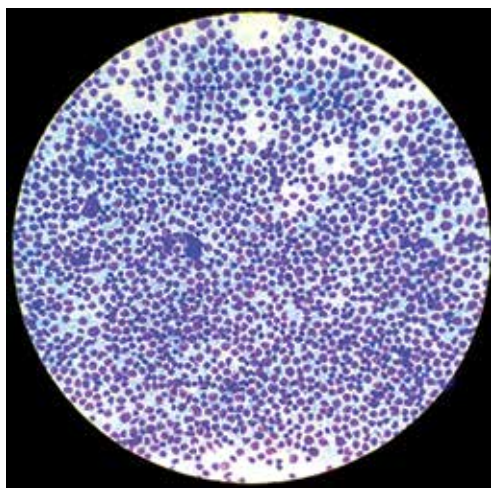
**Fig. 1.** Follicular lymphoma: population of monomorphic lymphoid cells



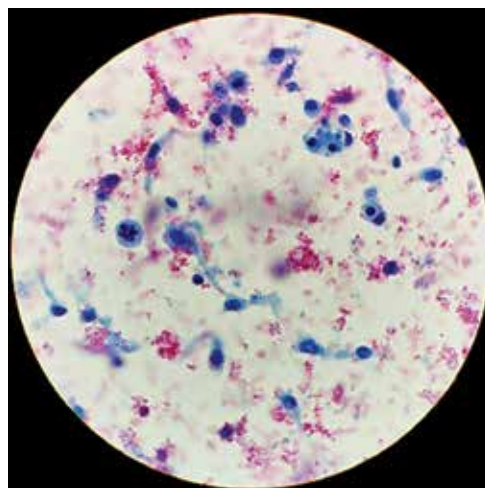
**Рис. 2.** Крупноклеточная лимфома: популяция крупных лимфоидных клеток с мономорфным строением хроматина  
**Fig. 2.** Large cell lymphoma: a population of large lymphoid cells with a monomorphic chromatin structure



**Рис. 4.** Фоликулярная гиперплазия: гиперплазия лимфоидной ткани с полиморфным клеточным составом  
**Fig. 4.** Follicular hyperplasia: hyperplasia of lymphoid tissue with a polymorphic cellular composition



**Рис. 3.** Мелкоклеточная лимфома: популяция мономорфных лимфоидных клеток малого размера  
**Fig. 3.** Small cell lymphoma: a population of small monomorphic lymphoid cells



**Рис. 5.** Метастатическое поражение лимфатического узла: на фоне небольшого количества зрелых лимфоцитов атипичные клетки не-эпителиальной природы  
**Fig. 5.** Metastatic lymph node lesion: small number of mature lymphocytes and atypical non-epithelial cells

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ЛПЗ значимая роль в диагностике отводится гистологической и ИГХ-верификации, на результатах которых базируются современные протоколы терапии с использованием таргетных лекарственных препаратов.

О морфологической и ИГХ-диагностике агрессивных лимфом (диффузной В-крупноклеточной лимфомы, ПЛЦНС, high-grade лимфомы) рассказал заведующий отделом клинической патологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, к.м.н. **Дмитрий Михайлович Коновалов**. Он отметил, что течение именно этой группы ЛПЗ чаще всего обуславливает развитие клинических ситуаций, угрожающих жизни больного. В ряде случаев из-за тяжелого соматического состояния пациента объем полученного гистологического материала оказывается

недостаточным, что не позволяет точно определить архитектуру опухолевого образования. Это создает определенные трудности и для последующего выполнения ИГХ-исследования. Нередко оказывается, что необходимо проводить дифференциальную диагностику между двумя видами лимфом и требуется выполнение молекулярно-генетического исследования, в связи с чем специалисту-патоморфологу надо ориентироваться в возможностях данного метода и корректировать результаты ИГХ-исследования [1].

Наряду с цитологическим и морфологическим методами диагностики значимое место занимают инструментальные исследования. Несмотря на то что в настоящее время методом выбора при оценке распространенности ЛПЗ является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной

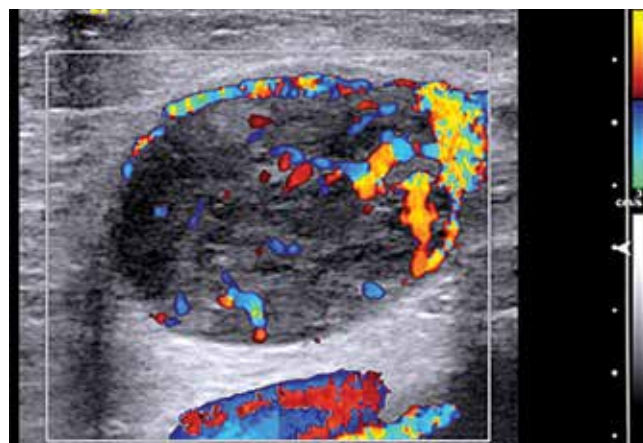
томографией (ПЭТ/КТ), с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой, на первом этапе целесообразно выполнение ультразвукового исследования. Этот диагностический метод отличается от других доступностью, отсутствием лучевой нагрузки, высокой разрешающей способностью и информативностью.

Ультразвуковое исследование — один из основных методов визуализации и оценки состояния лимфатических узлов. О преимуществах данного метода в дифференциальной диагностике ЛПЗ и гиперплазии (реактивного процесса), а также метастатического поражения лимфатических узлов рассказала врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя», д.м.н. **Гонча Фаридовна Аллахвердиева**. Она представила эхоэмоиотические признаки лимфатического узла в норме (рис. 6), гиперплазированного лимфатического узла (рис. 7), рассказала об особенностях при метастатическом поражении (рис. 8) и ЛПЗ (рис. 9, 10).

Докладчик подчеркнула, что специфические изменения лимфатических узлов при ЛПЗ характери-

зуются полиморфизмом ультразвуковых признаков (см. рис. 9, 10, рис. 11).

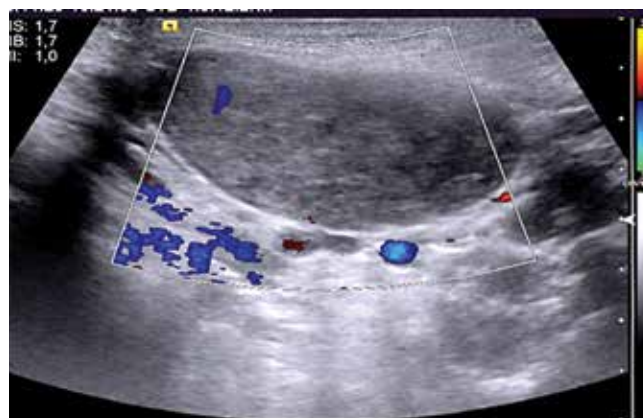
С помощью ультразвуковой навигации выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия как при



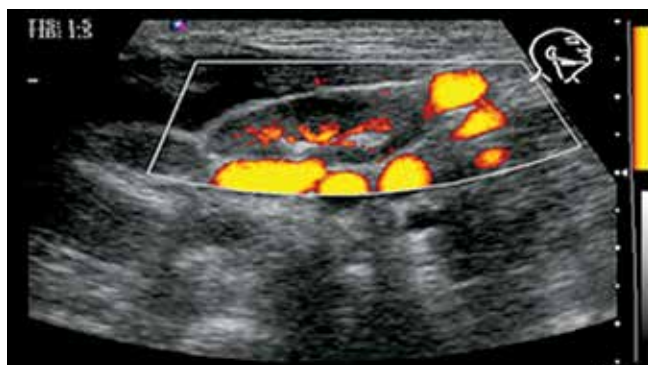
**Рис. 8.** Метастаз меланомы в шейном узле овальной формы, неоднородной структуры, с участками пониженной интенсивности и локальным усилением кровотока в одном из полюсов лимфатического узла  
**Fig. 8.** Metastasis of melanoma in the cervical node of an oval shape, heterogeneous structure, with areas of reduced intensity and local increased blood flow in one of lymph node poles



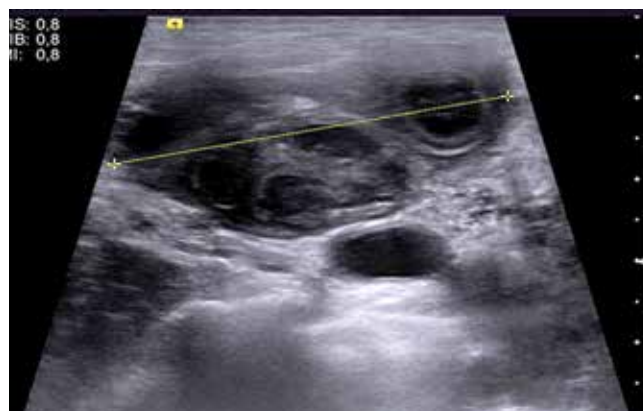
**Рис. 6.** Неизмененный лимфатический узел продолговатой формы с тонким гипохойным ободком  
**Fig. 6.** Unchanged lymph node with oblong shape and thin hypoechoic rim



**Рис. 9.** Узел неоднородной структуры средней эхогенности  
**Fig. 9.** Node of heterogeneous structure and medium echogenicity



**Рис. 7.** Гиперплазированный лимфатический узел с утолщенным ободком и усилением кровотока без нарушения нормальной архитектуры распределения сосудов в структуре  
**Fig. 7.** Hyperplastic lymph node with a thickened rim and increased blood flow without disturbing the normal vessels architectonics



**Рис. 10.** Узел в виде инфильтратов  
**Fig. 10.** Node in the form of infiltrates

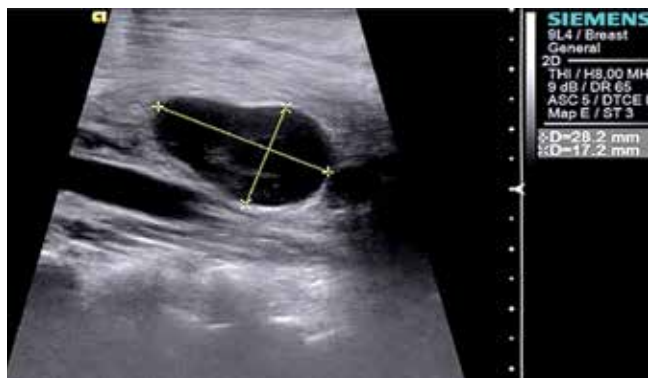


Рис. 11. Гипоэхогенный лимфатический узел

Fig. 11. Hypoechoic lymph node

первичной диагностике лимфомы, так и при подозрении на рецидив. Это особенно актуально в urgentных ситуациях (СКВПВ, компрессионные переломы позвонков при плазмоклеточных опухолях и др.) в целях быстрого получения цитологического диагноза и последующего начала противоопухолевой терапии у коморбидных пациентов.

Г.Ф. Аллахвердиева также уделила внимание особенностям эхоэхогенности лимфатических узлов с признаками лечебного патоморфоза, а в заключение привела клинические примеры успешного применения ультразвукового метода в сложных дифференциально-диагностических случаях [1].

Наряду с ультразвуковым исследованием значимая роль в верификации диагноза отводится эндоскопическим методам. Об этом рассказал заведующий отделением эндоскопии Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя» **Илья Николаевич Юричев**. Докладчик отметил, что с помощью современных эндоскопов с высокой разрешающей способностью возможно не только выявлять патологию на ранних стадиях, но и выполнять прицельную биопсию.

Благодаря технологии эндоскопического ультразвука врач-эндоскопист определяет глубину инвазии опухолевого процесса в стенке желудочно-кишечного тракта, оценивает динамику опухолевых изменений в процессе лечения, а также выполняет тонкоигольную пункцию образований, располагающихся близко к стенке пищеварительного или дыхательного тракта (объемное образование или конгломерат увеличенных лимфатических узлов).

Эндоскопические методы могут использоваться и в лечебных целях. В ряде клинических ситуаций (например, кровотечение из распадающейся опухоли желудка) применяются такие виды эндоскопического гемостаза, как термическая коагуляция, клипирование и обработка местными гемостатическими препаратами.

Кроме этого, существуют методы, направленные на восстановление проходимости верхних или нижних отделов пищеварительного тракта (бужирование, стентирование, реканализация опухолевых стенозов физическими методами).

В настоящее время применяются различные эндоскопические вмешательства для лечения механической желтухи (дренирование или стентирование желчных протоков), а также интервенционные процедуры, направленные на купирование болевого синдрома, локализованного в верхнем этаже брюшной полости (эндоскопический нейролизис и блокада чревного сплетения) [1].

Помимо urgentных ситуаций, которые могут возникать у онкогематологических больных в процессе проводимого противоопухолевого лечения и требовать хирургического вмешательства, нередко встречаются осложнения, обусловленные токсическим действием лекарственных препаратов. В этих случаях большое значение имеет рентгенологическая диагностика.

Так, блеомициновый пневмонит, который развивается у 3–18 % пациентов, получающих блеомицин, можно диагностировать на основании рентгенологических признаков. Об этом рассказал врач-рентгенолог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина **Алексей Сергеевич Субботин**. Он пояснил, что основным радиологическим признаком блеомицинового пневмонита является картина «организующейся пневмонии», двустороннее, преимущественно субплевральное, уплотнение по типу «матового стекла», или консолидация легочной ткани, чаще наблюдаемая в нижних долях.

Эти проявления могут быть обусловлены и развитием новой коронавирусной инфекции, а также пневмонии, вызванной другими возбудителями (бактериями, грибами, вирусами). Кроме этого, такие рентгенологические признаки следует дифференцировать с симптомами облитерирующего бронхолита, эозинофильной гиперчувствительностью, прогрессированием ЛПЗ. Поэтому крайне важным является тщательный сбор анамнеза при выполнении компьютерной томографии и ПЭТ/КТ [1].

У 5–57 % пациентов на фоне применения химиопрепаратов антрациклинового ряда может наблюдаться кардиотоксичность. В этом случае при ПЭТ/КТ отмечают повышенное накопление фтордезоксиглюкозы в миокарде, которое свидетельствует о лекарственном поражении. Однако эти данные не являются специфичными, поскольку такие проявления могут быть и при соматической патологии, гипоксии миокарда, а также при некорректной подготовке к исследованию, а значит, не всегда подлежат правильной интерпретации.

По данным ПЭТ/КТ можно выявить такие осложнения проводимой противоопухолевой терапии, как гастриты и эзофагиты, паралитическая кишечная непроходимость, мезентериальный паникулит, острый панкреатит.

В ряде случаев на фоне проводимой иммунотерапии (например, ингибитором PD-1 ниволумабом) могут наблюдаться иммуноопосредованные нежелательные явления, механизм возникновения которых к настоящему

времени остается до конца не изученным, а спектр клинических проявлений широко варьирует [6].

Рентгенологическая картина иммуноопосредованных нежелательных явлений по данным ПЭТ/КТ характеризуется повышенным уровнем накопления  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы. Такие проявления носят диффузный характер, могут отмечаться в неизменных органах или иметь сопутствующие нарушения структуры, типичные для воспалительных процессов.

При лекарственно-индуцированном пневмоните, который в ряде случаев развивается у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, определяются билатеральные, периферические затемнения по типу «матового стекла» с перибронхиальной инфильтрацией. Эти изменения следует дифференцировать с признаками инфекционной и опухолевой этиологии [7, 8].

Иммуноопосредованный колит проявляется утолщением стенок толстой кишки с повышенным накоплением фтордезоксиглюкозы, в то время как при гастрите накопление радиофармацевтического препарата может быть повышенным при отсутствии выраженных изменений стенок желудка.

При иммуноопосредованном панкреатите поджелудочная железа увеличивается, накопление радиофармацевтического препарата в ткани повышено, может отмечаться инфильтрация парапанкреатической клетчатки.

А.С. Субботин подчеркнул, что все рентгенологические признаки иммуноопосредованных нежелательных явлений неспецифичны и требуют тщательного изучения анамнеза, сопоставления клинической и радиологической картин, а в некоторых случаях — профильного обследования.

Открывая серию докладов, посвященных тактике ведения пациентов с ЛПЗ в различных ургентных ситуациях, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. **Елена Георгиевна Громова** остановилась на проблеме острых почечных и печеночных повреждений [1]. Развиваясь вследствие лекарственного воздействия, опухолевой инфильтрации органов, а также синдрома массивного лизиса опухоли, эти клинически значимые осложнения характеризуются разнообразными механизмами повреждений и типами почечной и печеночной токсичности.

Профилактические меры в большинстве случаев неспецифичны и могут быть неэффективны. Декомпенсированный характер органной недостаточности, небольшая эффективность консервативного лечения и необходимость выполнения противоопухолевой терапии требуют одновременного применения методов экстракорпоральной гемокоррекции [9, 10].

У больных множественной миеломой с гиперсекрецией и гиперконцентрацией свободных легких цепей иммуноглобулинов в плазме крови эффективны методы их селективного удаления, что обеспечивает

более быстрое восстановление функции почек и увеличение выживаемости больных.

Е.Г. Громова подчеркнула, что разнообразие методов экстракорпорального лечения в зависимости от типа нарушения гомеостаза во многих случаях позволяет избежать развития необратимых органических повреждений и продолжить адекватную терапию ЛПЗ в необходимые сроки согласно протоколам лечения.

На проблеме острого повреждения почек как одного из наиболее частых осложнений, развивающихся у больных множественной миеломой, остановился профессор кафедры онкологии и гематологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. **Сергей Вячеславович Сёмочкин**. Он отметил, что развитие острой почечной недостаточности в этом случае обусловлено гиперпродукцией моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулина, которая превышает способность канальцев их реабсорбировать. В итоге развиваются интерстициальный фиброз и хроническая болезнь почек [1, 4]. Наиболее частый вариант повреждения почек — миеломная нефропатия, которая является потенциально обратимой и требует незамедлительного начала противоопухолевой терапии в целях быстрого прекращения секреции свободных легких цепей. Такая тактика способствует восстановлению функции почек и увеличению выживаемости. Наиболее часто в этой ситуации применяются режимы лекарственного лечения на основе бортезомиба. Проведение терапии бортезомибом и дексаметазоном (режим VD) не требует коррекции дозы, несмотря на степень почечной токсичности, что является несомненным преимуществом [6, 11].

Из-за развития массивной опухоли в средостении как у взрослых пациентов, так и у детей в ряде случаев может наблюдаться СКВПВ, нередко сочетающийся с синдромом сдавления дыхательных путей. На клинико-инструментальных и лабораторных особенностях данного неотложного состояния остановился заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. **Тимур Теймуразович Валиев**. Он отметил, что СКВПВ встречается у 20–40 % детей с ЛПЗ [1, 12], подробно охарактеризовал рентгенологические изменения, клинические симптомы и лечебную тактику. Отдельно выделил проблемы морфологической верификации опухоли, которые обусловлены опухолевым сдавлением дыхательных путей, смещением трахеи и главных бронхов. В связи с этим выполнение общей анестезии часто становится невозможным. Использование миорелаксантов в этом случае противопоказано из-за крайне высокого риска остановки дыхания. В подобной ургентной ситуации рекомендовано проведение терапии глюкокортикостероидами, иногда в сочетании с циклофосфамидом. В течение 3–5 дней происходят некоторая редукция объема опухоли, увеличение просвета трахеи, уменьшение степени ее смещения. Это

позволяет выполнить биопсию опухоли под общей анестезией и получить достаточное количество материала для последующего морфоиммуногистохимического исследования. В заключение своего выступления докладчик подчеркнул важность и необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода, в том числе совместно с врачом-реаниматологом, к ведению таких пациентов.

В своей практике врач-гематолог может столкнуться с такими клиническими проявлениями ЛПЗ, как прогрессивно нарастающая неврологическая симптоматика, обусловленная специфическим поражением головного мозга или мозговых оболочек.

Особенности диагностики, клинической картины и современных методов терапии ПЛЦНС представил в докладе заведующий гематологическим отделением Центральной клинической больницы им. Н.А. Семашко МПС России, к.м.н. **Андрей Владимирович Губкин**. Он отметил, что ПЛЦНС, которые в большинстве случаев имеют иммунофенотип диффузной В-крупноклеточной лимфомы non-GCB-типа, характеризуются крайне агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [2]. Рентгенологически проявляются мультифокальным поражением паренхимы головного мозга с выраженным перифокальным отеком. Стандартом лечения в настоящее время является комбинированная химиолучевая терапия с включением препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, — высоких доз метотрексата и цитарабина [13].

Отдельно докладчик остановился на первичных лимфомах мозговых оболочек (ПЛМО), которые, несмотря на то, что обычно относятся к ПЛЦНС, отличаются от последних не только биологическими особенностями, клиническими проявлениями, но и прогнозом. Основной нозологической формой ПЛМО является лимфома маргинальной зоны. Эти лимфомы маргинальной зоны чрезвычайно редки, в литературе за более чем 30-летний период описано не более 100 наблюдений ПЛМО [14].

Из-за редкой встречаемости ПЛМО стандартных подходов к терапии не существует. Прогноз при ПЛМО лучше, чем при ПЛЦНС, и сопоставим с таковым при первичных лимфомах маргинальной зоны с поражением желудочно-кишечного тракта: 5-летняя общая выживаемость составляет 84–86 % при использовании программ противоопухолевой терапии, применяемой в лечении лимфом маргинальной зоны (R-B, R-CHOP, R-FC) [15, 16].

А.В. Губкин представил в докладе собственный опыт по ведению таких пациентов, отметил в целом благоприятное течение ПЛМО. Он показал, что у всех 6 пациентов с ПЛМО, включенных в исследование, была достигнута полная ремиссия при использовании программ R-FC (у 4 пациентов) и R-B (у 2 пациентов) при максимальном сроке наблюдения 17 лет.

При развитии СКВПВ, внутричерепной и спинномозговой компрессии, обусловленных наличием

массивной опухоли, требуется быстрое начало лечения. О роли лучевой терапии в этих случаях рассказал заведующий отделением радиотерапии ООО «ПЭТ-Технологии Балашиха» **Александр Евгеньевич Панкратов**.

Эффективность лучевой терапии в случае ее применения при СКВПВ сопоставима с таковой при проведении химиотерапии, однако общая и безрецидивная выживаемость ниже. Из-за развития большей токсичности лучевая терапия может применяться в таких ситуациях ограниченно [17].

При плазмоклеточных опухолях с наличием мягкотканых компонентов, распространяющихся в полость черепа, сдавливающих спинной мозг на уровне позвонков, вызывая компрессию и риск полного обездвиживания, а также выраженный болевой синдром, использование лучевой терапии целесообразно.

А.Е. Панкратов подчеркнул, что важно определить тактику на междисциплинарном консилиуме с участием хирурга, гематолога, радиотерапевта и рентгенолога [1, 18].

Согласно результатам проведенных исследований в таких ситуациях наиболее оптимально применение режимов облучения с большим числом фракций у пациентов с хорошим прогнозом и с меньшим числом фракций у пациентов с плохим прогнозом заболевания, поскольку при одинаковой эффективности ранние рецидивы в зоне облучения возникали достоверно чаще в случае использования режима с меньшим числом фракций [19].

Значимую роль лучевая терапия играет в купировании болевого синдрома, обеспечивая, по данным литературы, полный анальгетический эффект у 51 из 91 % пациентов и частичный — у 48 % [20].

При этом отмечена одинаковая эффективность как при использовании низкодозной лучевой терапии со средней суммарной очаговой дозой 4 Гр, так и в более высоких дозах со средней суммарной очаговой дозой 20 Гр [21].

Поскольку многие онкогематологические заболевания развиваются в молодом возрасте (от 16 до 35 лет), крайне актуальной является задача сохранения и восстановления репродуктивной функции таких пациентов. Мультидисциплинарный подход к определению тактики ведения пациенток с лимфомами во время беременности крайне важен, поскольку в большинстве случаев позволяет не только сохранить и пролонгировать беременность, но и одновременно не ухудшить прогноз заболевания. Об этом рассказала акушер-гинеколог НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, к.м.н. **Евгения Сергеевна Полушкина**. Она представила не только данные литературы [22], но и собственный опыт, разработанные алгоритмы ведения пациенток с онкогематологическими заболеваниями на разных сроках гестации [1]. Показала, что при некоторых ЛПЗ, таких как лимфома Ходжкина и индолентные неходжкинские лимфомы, возможно

отсрочить начало противоопухолевой лекарственной терапии, пролонгировать беременность до родоразрешения ближе к доношенному сроку (37 нед) или начинать лечение со II–III триместра. В этих ситуациях необходимо осуществлять тщательный мониторинг за состоянием матери и плода.

Благодаря комплексному подходу увеличилось число пациенток, получающих химиотерапию во время гестации, и вместе с тем снизилась частота случаев прерывания беременности, досрочного родоразрешения. Реализация репродуктивной функции и рождение здоровых детей значительно повышают качество жизни женщины.

В настоящее время показаниями к прерыванию беременности все чаще становятся лишь агрессивное течение лимфомы и угроза для жизни женщины, диктующие необходимость в незамедлительном начале противоопухолевой терапии.

Вопрос сохранения фертильности у мужчин, как и у женщин, в настоящее время достаточно актуален.

Накоплено множество данных о влиянии на репродуктивную функцию у мужчин цитостатических препаратов, многие из которых вызывают длительную, а в ряде случаев необратимую азооспермию.

Согласно результатам проведенных исследований риск развития азооспермии увеличивается при наличии В-симптомов, III–IV стадиях заболевания, низких исходных показателях сперматогенеза, а также у пациентов старшей возрастной группы. Большое влияние оказывает продолжительность противоопухолевой терапии.

В целях сохранения репродуктивной функции перед началом лечения в настоящее время используется криоконсервация спермы, позволяющая сохранить оплодотворяющую способность сперматозоидов на длительное время [23, 24].

Современные программы терапии онкогематологических заболеваний в ряде случаев предполагают использование аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на высокую эффективность алло-ТГСК, возникающие в раннем и позднем посттрансплантационных периодах инфекционные осложнения могут значительно снизить выживаемость этих больных. Летальность, ассоциированная с инфекционными осложнениями в период до приживления трансплантата, может достигать 1,8–2,5 % [25, 26].

Характер, тяжесть и частота развития инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде после алло-ТГСК определяются множеством факторов, клинические симптомы часто неспецифичны, а источник инфекции можно выявить не более чем в половине случаев [27]. Наиболее часто обнаруживаются бактериальные возбудители, наибольшую опасность из которых представляют грамотрицательные микроорганизмы, поскольку они могут приводить к фульминантному развитию септического шока,

полиорганной недостаточности, быстрому формированию антибиотикорезистентности [27, 28].

Лечение бактериальных инфекций, развившихся у пациентов после алло-ТГСК, основывается на эмпирическом применении антибиотиков широкого спектра действия с учетом анамнестических данных, локальной распространенности и чувствительности возбудителей в данной клинике.

Среди всех инфекционных осложнений после алло-ТГСК наиболее часто наблюдаются инфекции кровотока, развивающиеся в 10–75 % случаев. При этом, по данным литературы, отмечается их преобладание в фазу до приживления трансплантата по сравнению с фазой после приживления – 30–40 % против 14–17 % [29].

В своем выступлении врач-онколог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга НМИЦ гематологии **Мобил Илгарович Ахмедов** остановился на эпидемиологии, факторах риска развития наиболее частых инфекций бактериальной этиологии у пациентов после алло-ТГСК, таких как инфекции кровотока, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и инфекционные диареи. Также были освещены проблема колонизации нестерильных локусов полирезистентными бактериями и особенности эмпирической антибактериальной терапии в период нейтропении у колонизированных пациентов. Отдельно были рассмотрены актуальные вопросы профилактики бактериальных инфекций у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и влияние колонизации слизистой оболочки кишечника на эффективность профилактики фторхинолонами [1].

Во второй части своего выступления докладчик продемонстрировал результаты исследования, проведенного в НМИЦ гематологии. На большом клиническом материале (247 пациентов) были изучены частота развития инфекций кровотока у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, этиологическая структура возбудителей, а также выделены факторы риска.

Показано, что частота выявления инфекций кровотока после выполнения первой трансплантации составила 31,0 % в фазу до приживления трансплантата и 11,0 % в фазу после приживления трансплантата, а после проведения повторной алло-ТГСК – 31,8 и 4,0 % соответственно.

В этиологической структуре возбудителей после первой алло-ТГСК в обе фазы иммунной реконституции преобладали грамотрицательные бактерии, однако отмечалась статистически значимо большая частота грамотрицательных изолятов в фазу после приживления трансплантата (69,4 % против 57,1 %;  $p = 0,008$ ). При повторных алло-ТГСК грамположительные изоляты преобладали в фазу до приживления (57,1 %), а грамотрицательные – в фазу после приживления трансплантата (77,8 %).

Среди факторов риска развития инфекций кровотока наиболее значимым в фазу до приживления

трансплантата был тип донора. Так, алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров сопровождалась увеличением частоты развития инфекций кровотока в 2,2 раза за счет большего числа несостоятельности трансплантата и более продолжительного периода нейтропении у пациентов с констатированным приживлением.

Установлено, что в фазу после приживления трансплантата наиболее значимыми факторами риска развития инфекций кровотока оказались вторичная несостоятельность трансплантата, вторичная гипофункция трансплантата, а также развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника.

В проведенном исследовании показано, что общая выживаемость больных после всех эпизодов инфекций кровотока в течение 30 дней с момента документированной инфекции составила 89,9 %. При этом оказалось, что общая выживаемость значимо ниже при инфекциях кровотока, вызванных карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями. Полученные результаты коррелируют с данными других исследований [30].

Участники конференции отметили большую значимость мероприятия для расширения профессиональных знаний и опыта, направленных на выбор оптимальной мультидисциплинарной тактики ведения

больных с онкогематологическими заболеваниями в urgentных ситуациях, способствующей своевременному началу противоопухолевой терапии и благоприятному прогнозу.

Во второй части конференции врачами-онкологами Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя» был представлен ряд клинических наблюдений, демонстрирующих комплексный подход к ведению таких пациентов. Тактика подразумевает не только выбор обоснованных диагностических манипуляций в зависимости от анатомического строения опухоли, ее клинического течения и других факторов, но и совместное принятие решения о проведении на первом этапе либо оперативного вмешательства, либо противоопухолевой лекарственной терапии как в дебюте заболевания, так и при рецидиве.

В одном из клинических наблюдений, описанном в статье Ю.Е. Рябухиной и соавт. «Современные подходы к лечению рецидива фолликулярной лимфомы» в данном номере журнала, представлен такой мультидисциплинарный подход к ведению больной с рецидивом фолликулярной лимфомы [31].

*Материал подготовила Ю.Е. Рябухина,  
к.м.н., врач-гематолог, онколог,  
Клинический госпиталь «Лапино»  
группы компаний «Мать и дитя»*

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

1. Видеозапись трансляции конференции на сайте <https://innovizion.ru/gematology> и на канале YouTube Innovizion. [Video recording of the conference broadcast on the <https://innovizion.ru/gematology> website and YouTube Innovizion channel. (In Russ.)].
2. Bataille B., Delwail V., Menet E. et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92(2):261–6. DOI: 10.3171/jns.2000.92.2.0261
3. Villano J.L., Koshy M., Shaikh H. et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011;105(9):1414–8. DOI: 10.1038/bjc.2011.357
4. Fotiou D., Dimopoulos M.A., Kastritis E. Managing renal complications in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2016;9(9):839–50. DOI: 10.1080/17474086.2016.1210003
5. Young N.A., Al-Saleem T. Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 1999;87(6):325–45. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19991225)87:6<325::aid-cnrcr3>3.0.co;2-w
6. Pauken K.E., Dougan M., Rose N.R. et al. Adverse events following cancer immunotherapy: obstacles and opportunities. *Trends Immunol* 2019;40(6):511–23. DOI: 10.1016/j.it.2019.04.002
7. Naidoo J., Wang X., Woo K.M. et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(7):709–17. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005
8. Friedman C.F., Proverbs-Singh T.A., Postow M.A. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1346–53. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1051
9. Buemi M., Fazio M.R., Bolognani D. et al. Renal complications in oncohematologic patients. *J Invest Med* 2009;57(8):892–901. DOI: 10.2310/JIM.0b013e3181c5e762
10. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2020;10(3s2):133–45. [Gromova E.G., Biryukova L.S., Dzhumabaeva B.T., Kurmukov I.A. Practical recommendations for the correction of anticancer drugs nephrotoxicity. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines* 2020;10(3s2):133–45. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-46
11. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–55. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044
12. Ozcan A., Unal E., Karakukcu M. et al. Vena cava superior syndrome in the children with mediastinal tumors: single-center experience. *North Clin Istanbul* 2020;7(3):255–9. DOI: 10.14744/nci.2019.46354
13. Ferreri A.J., Reni M., Pasini F. et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58(10):1513–20. DOI: 10.1212/wnl.58.10.1513
14. Iwamoto F.M., DeAngelis L.M., Abrey L.E. Primary dural lymphomas: a clinicopathologic study of treatment and outcome in eight patients. *Neurology* 2006;66(11):1763–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218284.23872.eb

15. Zucca E., Conconi A., Pedrinis E. et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003;101(7):2489–95. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1279
16. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2008;1(4):323–32. [Gubkin A.V., Zvonkov E.E., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. Primary lymphoproliferative diseases of the central nervous system. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2008;1(4):323–32. (In Russ.)].
17. Perez-Soler R., McLaughlin P., Velasquez W.S. et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984;2(4):260–6. DOI: 10.1200/JCO.1984.2.4.260
18. Singleton J.M., Hefner M. Spinal Cord Compression. StatPearls Publishing, 2021.
19. Rades D., Stalpers L.J.A., Veninga T. et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3366–75. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.754
20. Balducci M., Chiesa S., Rossi E. et al. Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience. *Strahlenther Onkol* 2011;187(2):114–9. DOI: 10.1007/s00066-010-2155-9
21. Rudzianskiene M., Inciura A., Gerbutavicius R. et al. Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma: a prospective randomised study. *Strahlenther Onkol* 2017;193(9):742–9. DOI: 10.1007/s00066-017-1154-5
22. De Haan J., Verheeecke M., van Calsteren K. et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018;19(3):337–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30059-7
23. Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2013;6(3):258–73. [Vinokurov A.A. Hodgkin's lymphoma and reproductive problems in men. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2013;6(3):258–73. (In Russ.)].
24. Meistrich M.L., Vassilopoulou-Sellin R., Lipshultz L.I. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction. 7<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
25. Einsele H., Bertz H., Beyer J. et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies – guidelines of the Infectious Disease Working Party (AGIHO) of German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82(Suppl 2):175–85. DOI: 10.1007/s00277-003-0772-4
26. Gratwohl A., Baldomero H., Horisberger B. et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 2002;100(6):2374–86. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0675
27. Вавилов В.Н., Аверьянова М.Ю., Бондаренко С.Н. и др. Бактериальные инфекции в раннем периоде после трансплантации аллогенного костного мозга. Терапевтический архив 2017;87(7):88–93. [Vavilov V.N., Averyanova M.Yu., Bondarenko S.N. et al. Bacterial infections in the early period after allogeneic bone marrow transplantation. *Terapevticheskii arkhiv* = Therapeutic Archive 2017;87(7):88–93. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201587788-93
28. Park S.H., Choi S.M., Lee D.G. et al. Current trends of infections following hematopoietic stem cell transplantation in a single center. *J Korean Med Sci* 2006;21(2):199–207. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.2.199
29. Kikuchi M., Akahoshi Y., Nakano H. et al. Risk factors for pre and postengraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2015;17(1):56–65. DOI: 10.1111/tid.12345
30. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2022;17(1):121–34. [Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2022;17(1):121–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
31. Рябухина Ю.Е., Аббасбеи Ф.М., Зейналова П.А. и др. Современные подходы к лечению рецидива фолликулярной лимфомы. Онкогематология 2022;17(3):24–30. [Ryabukhina Yu.E., Abbasbeyli F.M., Zeynalova P.A. et al. Modern approaches to the treatment of relapsed follicular lymphoma. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2022;17(3):24–30. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-24-30