

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-73-82



Лимфома Ходжкина у пациента с первичным иммунодефицитом: клинические особенности и подходы к лечению

К.И. Утешева¹, Е.С. Беляева¹, Т.Т. Валиев^{1,2}, А.А. Оджарова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Кристина Игоревна Утешева kristinautesheva0@gmail.com

Первичные иммунодефициты (ПИД) – генетически детерминированные необратимые нарушения структуры и/или функций клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, сопровождающиеся частыми инфекционными заболеваниями и способствующие развитию злокачественных новообразований. У больных с ПИД лимфомы являются наиболее частым онкологическим заболеванием: неходжкинские лимфомы встречаются в 60 % случаев злокачественных новообразований, лимфома Ходжкина – в 20 %, лейкозы – в 10 %, солидные опухоли – в 10 %. Риск развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний при ПИД составляет 4–25 %, и в целом при ПИД частота развития онкологических заболеваний в 100–200 раз выше, чем в популяции иммунокомпетентных лиц. Результаты лечения злокачественных новообразований у детей с ПИД остаются неудовлетворительными в связи с высокой частотой рецидивов, рефрактерных форм, а также осложнений противоопухолевого лечения. В настоящей статье представлен клинический случай лечения лимфомы Ходжкина с нетипичной локализацией у пациентки с ПИД. Особенности данного случая – поражение мягких тканей орбиты, медленный ответ на лечение, высокая частота инфекционных осложнений при проведении стандартной химиотерапии.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, синдром Ниймеген, лимфома Ходжкина, химиотерапия, осложнение

Для цитирования: Утешева К.И., Беляева Е.С., Валиев Т.Т., Оджарова А.А. Лимфома Ходжкина у пациента с первичным иммунодефицитом: клинические особенности и подходы к лечению. Онкогематология 2022;17(3):73–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-73-82

Hodgkin lymphoma in patient with primary immunodeficiency: clinical features and treatment approaches

K.I. Utesheva¹, E.S. Belyaeva¹, T.T. Valiev^{1,2}, A.A. Odzharova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Kristina Igorevna Utesheva kristinautesheva0@gmail.com

Primary immunodeficiencies (PID) are genetically determined irreversible disorders of structure and/or functions of the immune system's cellular and humoral components, accompanied by frequent infectious diseases and contributing to the development of malignant neoplasms. Lymphomas are the most frequent oncological disease in PID patients: non-Hodgkin's lymphomas occur in 60 % of malignant neoplasms cases, Hodgkin lymphoma – in 20 %, leukemias – in 10 %, solid tumors – in 10 %. The risk of malignant lymphoproliferative diseases in PID patients amounts to 4–25 %, with the overall incidence of cancer 100–200 times higher than in immunocompetent population. Results of malignant neoplasms treatment in children with PID remain unsatisfactory due to the high rate of relapsed, refractory disease and anticancer therapy complications.

This paper presents a clinical case of Hodgkin lymphoma with atypical localization in a female PID patient. Peculiarities of this case are eye socket soft tissue involvement, slow response to therapy, and a high rate of infectious complications.

Keywords: primary immunodeficiency, Nijmegen breakage syndrome, Hodgkin lymphoma, chemotherapy, complication

For citation: Utesheva K.I., Belyaeva E.S., Valiev T.T., Odzharova A.A. Hodgkin lymphoma in patient with primary immunodeficiency: clinical features and treatment approaches. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):73–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-73-82

Введение

Частота встречаемости первичных иммунодефицитов (ПИД) у детей составляет от 1:1000 до 1:5000 000 детского населения. ПИД крайне гетерогенная группа патологических состояний иммунной системы и включает нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Современная классификация ПИД в зависимости от поврежденного звена иммунитета представлена в таблице.

Гуморальные или В-клеточные иммунодефициты составляют 50 % от ПИД, комбинированные иммунодефициты – 30 %, дефекты фагоцитоза – 18 %, синдро-

мальные формы ПИД (в том числе дефекты репарации ДНК) – 14 %, дефекты комплемента – 2 % и др. [1].

В связи с нарушением функции противоопухолевого надзора со стороны иммунной системы больные с ПИД имеют вероятность развития злокачественных опухолей в 100–200 раз выше, чем иммунокомпетентные лица. Выделяют основные механизмы, способствующие развитию онкологических заболеваний при ПИД:

- рецидивирующие и хронические инфекции (как правило, вирусные), поддерживающие антигенную стимуляцию иммунной системы и, как следствие, лимфопролиферацию;

Классификация ПИД, предложенная IUIS [2]
The IUIS classification of PIDs [2]

Повреждение иммунной системы Immune system damage	ПИД PID
Дефекты клеточного и гуморального звеньев Cellular and humoral immunity defects	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность Т–В+ (при наличии В-лимфоцитов) • Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность Т–В– (при отсутствии В-лимфоцитов) • Синдром Оменна • Комбинированные дефекты • Severe combined immunodeficiency Т–В+ (if B-lymphocytes are present) • Severe combined immunodeficiency Т–В– (if B-lymphocytes are absent) • Omenn syndrome • Combined defects
Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями Combined PID associated with syndromic features	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденная тромбоцитопения • Дефекты репарации ДНК • Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями • Иммунодефицит в сочетании с костными дисплазиями • Гипер-IgE-синдромы • Врожденный дискератоз • Дефекты витамина В₁₂ и метаболизма фолатов • Ангидротическая эктодермальная дисплазия • Дефекты кальциевых каналов • Congenital thrombocytopenia • DNA repair defects • Thymus defects with additional congenital anomalies • Immunodeficiency with additional osseous dysplasias • Hyper-IgE syndromes • Congenital dyskeratosis • Defects of vitamin B₁₂ and folate metabolism • Anhidrotic ectodermal dysplasia • Calcium channel defects
Преимущественно гуморальные дефекты Predominantly humoral defects	<ul style="list-style-type: none"> • Выраженное снижение содержания всех изотипов Ig со снижением уровня или полным отсутствием В-клеток • Выраженное снижение содержания 2 изотипов Ig с нормальным или сниженным уровнем В-клеток • Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток • Гуморальные нарушения с нормальным уровнем В-клеток • Severe reduction of all Ig isotypes with decrease or complete absence of B cells • Severe reduction in 2 Ig isotypes with normal or reduced B cells levels • Severe decrease in IgG and IgA with normal/high IgM and normal B cells • Humoral defects with normal B-cell level

Окончание таблицы

End of table

Повреждение иммунной системы Immune system damage	ПИД PID
ПИД с иммунной дисрегуляцией PID with immune dysregulation	<ul style="list-style-type: none"> Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз без гипопигментации Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с гипопигментацией Дефекты Т-регуляторных клеток Аутоиммунные состояния с лимфопролиферацией или без нее Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром Иммунная дисрегуляция с колитом Интерферопатии 1-го типа Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis without hypopigmentation Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with hypopigmentation Defects in T-regulatory cells Autoimmune conditions with or without lymphoproliferation Autoimmune lymphoproliferative syndrome Immune dysregulation with colitis Interferonopathy type 1
Количественные и качественные дефекты фагоцитов Quantitative and qualitative phagocytes defects	<ul style="list-style-type: none"> Врожденные нейтропении Дефекты адгезии лейкоцитов Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь Congenital neutropenias Leucocyte adhesion defects X-linked chronic granulomatous disease
Дефекты врожденного иммунитета Innate immunity defects	<ul style="list-style-type: none"> Менделевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям Бородавчатая дисплазия эпидермиса ПИД с предрасположенностью к тяжелым вирусным инфекциям (диссеминированная вакцинальная корь) ПИД с предрасположенностью к герпетическим энцефалитам ПИД с предрасположенностью к инвазивным микозам Дефицит TLR-сигнального пути Изолированная врожденная аспления ПИД с повышенной восприимчивостью к трипаносомам Mendelian susceptibility to mycobacterial disease Epidermodysplasia verruciformis PID with a predisposition to severe viral infections (disseminated vaccinated measles) PID with a predisposition to herpetic encephalitis PID with a predisposition to invasive fungal infections Deficiency in the TLR signaling pathway Isolated congenital asplenia PID with increased susceptibility to trypanosomes
Аутовоспалительные заболевания Auto-inflammatory disorders	<ul style="list-style-type: none"> ПИД, ассоциированные с дефектами инфламасомы ПИД, не связанные с инфламмасомой PIDs associated with inflammasome defects PID not associated with inflammasome
Фенокопии ПИД, вызванные соматическими мутациями PID phenocopies associated with somatic mutations	<ul style="list-style-type: none"> ПИД, ассоциированные с соматическими мутациями в генах <i>TNFRSF6</i>, <i>NRAS</i>, <i>KRAS</i>, <i>NLRP</i> ПИД, ассоциированные с антителами (с герминальными мутациями в генах AIRE-аутоантител к IL-17 и/или IL-22, аутоантител к интерферону γ, IL-6, ГМ-КСФ, C1-ингибину, фактору H) PIDs associated with somatic mutations in the <i>TNFRSF6</i>, <i>NRAS</i>, <i>KRAS</i>, <i>NLRP</i> genes Antibody-associated PIDs (with germline mutations in genes of AIRE-autoantibodies to IL-17 and/or IL-22, autoantibodies to interferon-γ, IL-6, GM-CSF, C1-inhibin, factor H)

Примечание. ПИД — первичный иммунодефицит; UIIS — Международный союз иммунологических обществ; Ig — иммуноглобулин; IL — интерлейкин; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Note. PID — primary immunodeficiency; UIIS — International Union of Immunological Societies; Ig — immunoglobulin; IL — interleukin; GM-CSF — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

- более высокая вероятность инфицирования онкогенными вирусами (вирусом Эпштейна–Барр, вирусом герпеса человека 8-го типа);
- первичный дефект в иммунной системе, приводящий к нарушению Т-, НК-клеточной цитотоксичности, которая необходима для элиминации онкогенного клона;
- дефекты механизмов апоптоза, необходимого для элиминации опухолевых клеток;
- сочетание иммунодефицита с нарушением процессов репарации ДНК, приводящих к высокой частоте соматических мутаций, имеющих нередко протоонкогенный потенциал [1].

В зависимости от риска развития онкологических заболеваний среди ПИД выделяют следующие группы [3]:

- ПИД, при которых риск развития онкологических заболеваний высокий (20–50 %): синдромы хромосомных поломок (синдром Ниймеген (СН), синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия), дефицит ДНК-лигазы IV, синдром Блума, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа);
- ПИД, при которых риск развития онкологических заболеваний средний (5–20 %): общая вариабельная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта–Олдрича, гипер-IgM-синдром, селективный дефицит иммуноглобулина (Ig) A, синдром Мак-Кьюсика;
- ПИД, которые редко ассоциируются с онкологическими заболеваниями (<5 % случаев): ПИД с дефектами фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь), гипер-IgE-синдром, X-сцепленная агаммаглобулинемия.

Среди ПИД выделяют группу заболеваний с хромосомной нестабильностью: анемия Фанкони, пигментная ксеродерма, синдром Блума, атаксия-телеангиэктазия и СН, при которых достаточно высока вероятность развития опухолей системы крови.

Синдром Ниймеген обусловлен мутациями в гене *NBN* и имеет высокую распространенность в славянской популяции, так как среди славян высока частота носителей мутации в гене *NBN* с.657_661del5. СН встречается повсеместно, но точная его частота в различных странах неизвестна [4]. Ряд авторов отмечают более высокую распространенность этого заболевания в странах Восточной Европы [2]. Более 90 % пациентов славянской популяции имеют в обоих аллелях гена *NBN* одну и ту же «славянскую мутацию» в экзоне 6 в виде делеции 5 пар оснований 657–661 del АСААА. Эта мутация вызывает сдвиг рамки считывания и приводит к полному отсутствию функции нибрина [4]. Также при СН описано еще 11 точечных мутаций, которые были выявлены в Германии, Канаде, Италии, Мексике, Великобритании, Нидерландах и России. Эти мутации располагаются как в экзоне 6, так и других экзонах и описаны лишь у отдельных семей.

Ген *СН* был картирован на длинном плече хромосомы 8 (8q21) в 1998 г. и первоначально назван *NBS1*, а в последующем переименован в *NBN* [5]. Этот ген кодирует синтез нибрина — белка с молекулярной массой 95 кДа. Нибрин участвует в образовании тримерного комплекса MRN с 2 другими белками — MRE11 и RAD50 — и контролирует репарацию парных разрывов двуспиральной ДНК, индуцированных ионизирующим излучением или возникающих в норме при митотической реаранжировке в зрелых лимфоцитах. На основе восстановленной ДНК впоследствии обеспечивается синтез разнообразных специфических антител и Т-клеточных рецепторов. Синтез антител и рецепторов обеспечивает не только иммунный ответ, но и созревание Т- и В-лимфоцитов.

С учетом хромосомной нестабильности у пациентов с СН невозможно проведение лучевой терапии ввиду крайне высокого риска развития осложнений. В связи с этим лечение пациентов с лимфомами, развившимися на фоне СН, представляет собой большую клиническую проблему. В литературе представлены случаи, в которых при своевременном назначении заместительной терапии Ig и профилактической противомикробной терапии удавалось провести противоопухолевое лечение, в том числе трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Тем не менее лечение лимфом у пациентов с ПИД представляет собой сложную клиническую проблему, поскольку в данной группе больных крайне высок риск инфекционных (часто фатальных) осложнений, высока частота рецидивов и рефрактерного течения лимфом. Около 40 % больных лимфомами на фоне ПИД погибают от прогрессирования, рецидивов лимфом, а 60 % — от инфекционных осложнений.

Клинический случай

У пациентки Ш., 17 лет, в январе 2020 г. были отмечены покраснение правого глаза, чувство жжения. По месту жительства пациентка была осмотрена врачом-педиатром, офтальмологом. По данным ультразвукового исследования мягких тканей орбиты (01.10.2020) в проекции слезного мешка определялась структура неправильной формы размером 23 × 17 мм. Отмеченные изменения мягких тканей правой орбиты расценены как проявления абсцесса слезного мешка справа, в связи с чем ребенок был госпитализирован в отделение гнойной хирургии. При обследовании в условиях стационара была заподозрена опухоль правой орбиты. Для уточнения диагноза и определения тактики лечения пациентка направлена в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 7-й беременности, 2-х срочных родов (родоразрешение на сроке 36–37 нед), масса при рождении 2100 г, рост 41 см. В раннем детском возрасте на основании фенотипических признаков (микроцефалия, «птичье» лицо) был установлен диагноз СН. По мере взросления ребенок отставал

в психическом и умственном развитии. Осмотрен врачом-генетиком, по данным генетического обследования выявлены генетические признаки СН — мутация NBN c.657_661del5. Пациентка наблюдалась педиатром, иммунологом, проводились контроль уровня сывороточных Ig, заместительная терапия внутривенными человеческими Ig (ВИГ) 1 раз в 2–3 мес.

В детстве и подростковом возрасте пациентка часто болела, перенесла инфекционный мононуклеоз, воспалительные рецидивирующие заболевания придаточных пазух носа, верхних и нижних дыхательных путей (гайморит, бронхит, пневмонии 1–2 раза в год, острые респираторные вирусные инфекции до 5 раз в год).

При физикальном осмотре в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина отмечались отечность верхнего века справа, объемное образование мягких тканей орбиты с выраженной гиперемией размером около 3×3 см, безболезненное при пальпации, без отделяемого (рис. 1). Выраженных признаков периферической лимфаденопатии не наблюдалось. Видимые слизистые оболочки не изменены. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, несколько ослаблено в нижних отделах слева. Частота дыхания 19 в минуту, артериальное давление 124/79 мм рт. ст. Живот правильной формы, мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии в пределах нормы. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное. Стул оформленный, регулярный.

По данным общего анализа крови (12.10.2020) без клинически значимых отклонений. В биохимическом анализе крови (12.10.2020) выявлено повышение уровня С-реактивного белка до 59,4 мг/л, уровень лактатдегидрогеназы в пределах референсных значений — 253 Ед/л; остальные показатели не изменены.



Рис. 1. Опухолевое образование правой орбиты. Состояние после биопсии. Отек мягких тканей

Fig. 1. Tumor of the right orbit. Status after biopsy. Soft tissue edema

дрогеназы в пределах референсных значений — 253 Ед/л; остальные показатели не изменены.

При анализе сывороточных Ig отмечено снижение уровня IgG до 4,850 г/л (норма 7,000–16,000 г/л), IgA до 0,279 г/л (норма 0,700–4,000 г/л), IgM до 0,188 г/л (норма 0,400–2,300 г/л).

По результатам компьютерной томографии (КТ) (12.10.2020) определялось уменьшение нижней доли левого легкого в объеме за счет наличия безвоздушного участка, расположенного преимущественно в S8, с распространением на S9; его контуры фестончатые, четкие не на всем протяжении. Прилежащая междолевая щель деформирована, смещена кзади. Частично в S9 снижена пневматизация по типу «матового стекла». В верхних отделах S10 визуализировалась воздушная булла ~1,0 см в диаметре. Наряду с этим в легочной ткани выявлялись множественные очажки 0,2–0,5 см в диаметре, часть из них неправильной формы, расположены перибронхиально. Просветы мелких бронхов расширены. На фоне тяжистой клетчатки средостения определялись множественные отдельно лежащие лимфатические узлы ретростернальной, паратрахеальной, парааортальной, паракавадной и бифуркационной групп от 0,5 до 2,0 см в наибольшем измерении. Селезенка увеличена, необычной Z-образной формы, состоящая из 2 объединенных фрагментов. Структура селезенки неоднородная, с множественными узловыми образованиями до 6–8 мм в диаметре. Выявленные изменения соответствовали двусторонней пневмонии, внутригрудной лимфаденопатии, спленомегалии.

Данные ультразвукового исследования (13.10.2020): по всей медиальной стенке правой орбиты прилежит объемное образование размером $37 \times 28 \times 25$ мм, структура солидная, форма неправильная, медиальный край опухоли не визуализируется (распространяется глубже?). Кровоток в опухоли высокой интенсивности. Окружающие мягкие ткани отечные, утолщенные. Глазное яблоко смещено вниз и вправо, деформировано опухолью по медиальной стороне. Структура глазного яблока не нарушена, среды прозрачные, сетчатка прилежит, зрительный нерв не изменен. Левая орбита, глазное яблоко без особенностей. Отмечаются увеличенные и измененные (гипоэхогенные, структура стертая, форма неправильная) лимфатические узлы шеи: нижние яремные справа размером до 16×8 мм; над- и подключичные справа и слева — до 21×15 мм; паратрахеальные множественные — до 18×12 мм. Другие группы лимфатических узлов (околоушные, верхние и средние яремные, аксиллярные, паховые) не увеличены, средней эхогенности, структура не изменена. Печень не увеличена (косой вертикальный размер 150 мм), в S6 единичный гипоэхогенный очаг размером 11×8 мм, сосудистый рисунок не изменен, контуры ровные, углы не закруглены. Воротная вена не расширена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Селезенка размером 129×59 мм, Z-образной формы. В паренхиме селезенки отмечаются множественные гипоэхогенные очаги до 9 мм в диаметре.

В брюшной полости и забрюшинном пространстве — множественные гипоехогенные лимфатические узлы до 25 мм в диаметре. Ультразвуковая картина в большей степени соответствует опухолевому образованию правой орбиты с поражением лимфатических узлов шеи, брюшной полости, забрюшинного пространства, печени, селезенки.

Результат исследования сердечной функции (электрокардиография и эхокардиография от 15.10.2020) — возрастная норма.

Проведена биопсия надключичного лимфатического узла слева и мягких тканей орбиты. По данным гистологического исследования в лимфатическом узле и опухолевом образовании орбиты — рост лимфомы из крупных лимфоидных клеток. Структура лимфатического узла изменена, центры размножения фолликулов редуцированы за счет диффузной пролиферации гистиоцитов и малых лимфоцитов. Среди клеток реактивного инфильтрата — крупные лимфоидные клетки с дольчатыми ядрами типа Березовского—Рид—Штернберга. При иммуногистохимическом исследовании в крупных лимфоидных клетках обнаружена экспрессия CD20, CD30, CD15, MUM1, Ki-67. Отсутствовала экспрессия CD3, CD4, ALK, EMA, CD10, Bcl-2, Bcl-6, TdT. Морфоиммунологические признаки лимфомы Ходжкина, смешанно-клеточный вариант.

Для уточнения распространенности опухолевого процесса проведена инициальная позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), по данным которой определялись активные опухолевые очаги в образовании правой орбиты, лимфатических узлах по обе стороны диафрагмы (левом подчелюстном, над-, подключичных, внутригрудных, внутрибрюшных и забрюшинных), печени, селезенке. Дополнительно выявлены воспалительные изменения в легких (рис. 2).

На основании комплексного лабораторно-инструментального обследования установлен диагноз: лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант; поражение лимфатических узлов шеи, над- и подключичных, средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства, мягких тканей правой орбиты, печени, селезенки; IV стадия.

С учетом отягощенного соматического статуса за счет ПИД, частых инфекционно-воспалительных заболеваний в анамнезе, течения пневмонии на момент начала противоопухолевого лечения принято решение о невозможности проведения интенсивной полихимиотерапии (ПХТ). Было решено провести ПХТ по схеме ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с редукцией доз препаратов на 30 % при параллельном введении ВИГ с заместительной целью.

Проведено 4 курса ПХТ по схеме ABVD. Пациентка лечение переносила тяжело, с длительными периодами аплазии кроветворения, присоединением фебрильной нейтропении, необходимостью выполнения интенсивной сопроводительной терапии. По результатам контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ отмечена положительная дина-

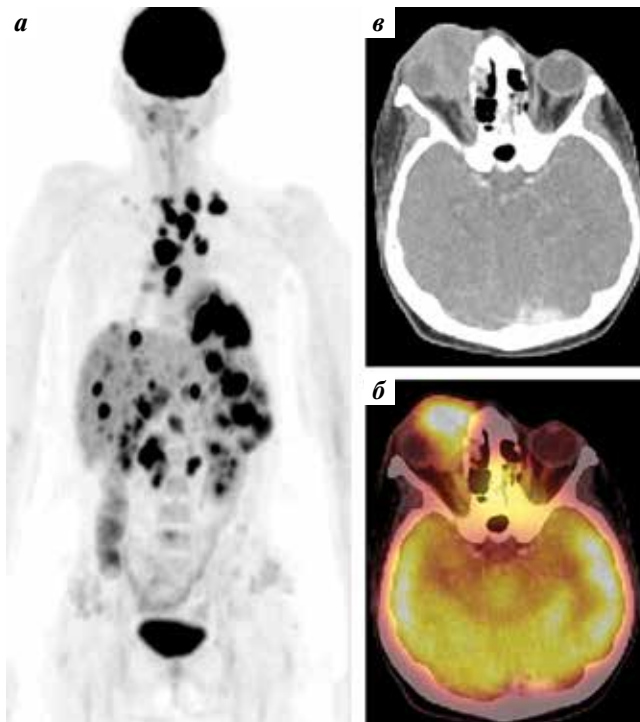


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, до лечения: а — проекция максимальной интенсивности; б, в — совмещенные аксиальные срезы области орбит
Fig. 2. Positron emission tomography combined with computed tomography, before treatment: a — maximum intensity projection; б, в — combined axial slices of the orbit area

мика в виде уменьшения размера образования медиальных отделов правой орбиты на 33 % и метаболической активности (уменьшение стандартизированного уровня захвата с 24,24 до 3,04), выраженного снижения метаболической активности и уменьшения размеров других опухолевых очагов. По шкале Deauville ответ соответствовал DC4 (рис. 3).

По сравнению с данными инициальной ПЭТ/КТ отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров и метаболической активности всех указанных ранее узлов и конгломератов, а также инфильтрата в нижней доле левого легкого (DC4).

При контрольном обследовании перед очередным курсом ПХТ по данным эхокардиографии от 16.04.2021 отмечено снижение фракции выброса с 62 до 53 %. Пациентка осмотрена кардиологом, установлен диагноз: вторичная кардиомиопатия, назначен убидекаренон. Кроме этого, пациентка стала предъявлять жалобы на снижение чувствительности в верхних и нижних конечностях. Осмотрена неврологом, клиническая картина расценена как проявления периферической полинейропатии, назначены витамины группы В, глутаминовая кислота. С учетом развившихся осложнений решено изменить схему терапии на CPD/ABV (циклофосфамид, преднизолон, дакарбазин/доксорубицин, блеомицин, винбластин).

Уровень сывороточных Ig (17.04.2022) был снижен: IgA — 0,279 г/л, IgG — 6,04 г/л, IgM — 0,188 г/л, в связи

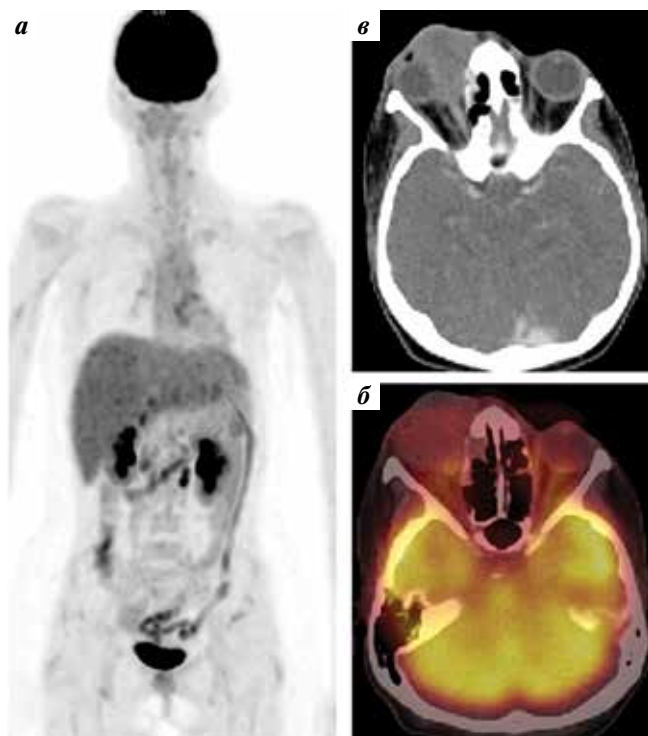


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, после 4 курсов полихимиотерапии: а — проекция максимальной интенсивности; б, в — совмещенные аксиальные срезы области орбит

Fig. 3. Positron emission tomography combined with computed tomography, after 4 chemotherapy courses: а — maximum intensity projection; б, в — combined axial slices of the orbit area

с чем продолжена заместительная терапия ВИГ с положительным эффектом в виде повышения уровня Ig до нормальных значений.

На 7-й день перерыва после курса CPD/ABV в клиническом анализе крови отмечены лейкопения и нейтропения IV степени. Произошел эпизод фебрильной нейтропении с повышением температуры тела до 39,8 °C. По данным микробиологического исследования крови роста микроорганизмов не обнаружено, пациентка получала эмпирическую антибактериальную и противогрибковую терапию (пиперацillin + тазобактам, амикацин, ванкомицин, вориконазол). Сохранялся субфебрилитет. В целях стимуляции лейкопоза больная получала ГМ-КСФ в течение 5 дней. По данным КТ органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней пневмонии, плеврит слева. С учетом картины сохраняющейся двусторонней пневмонии и появления плеврита слева решено провести бронхоальвеолярный лаваж. При микробиологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа обнаружен рост *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. С учетом чувствительности идентифицированных микроорганизмов препарат пиперацillin + тазобактам был заменен на меропенем, добавлены полимиксин В, ингаляции с колестилиметатом натрия. Проводимая терапия с умеренным эффектом — температура тела нормализовалась, но по данным КТ признаки пневмонии сохранялись.

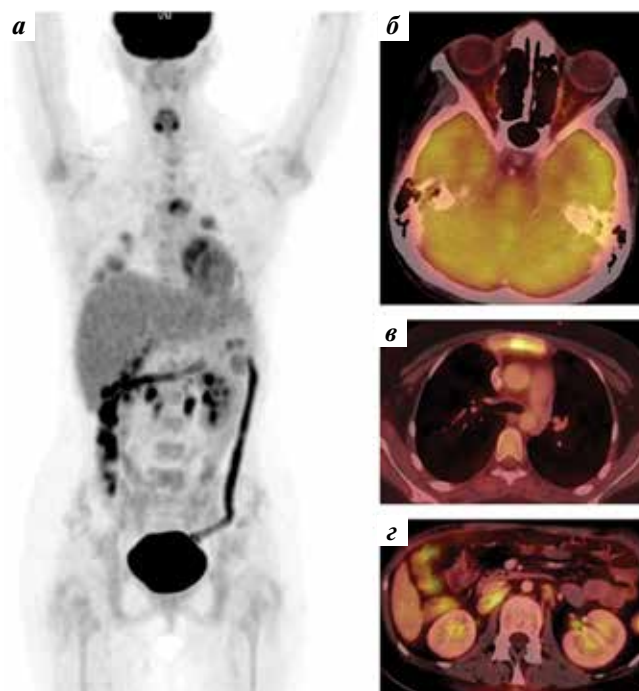


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, после 4 курсов полихимиотерапии. Отрицательная динамика в виде увеличения размеров и метаболической активности забрюшинных лимфатических узлов, появления метаболически активного участка в рукоятке грудины (DC5): а — проекция максимальной интенсивности; б — совмещенный аксиальный срез области орбит; в — совмещенный аксиальный срез области грудины; г — совмещенный аксиальный срез на уровне забрюшинных лимфатических узлов

По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (15.06.2021) определялась отрицательная динамика. Отмечалось повышение метаболической активности в единичных забрюшинных лимфатических узлах на уровне L1–L2 с увеличением их размеров до 16 × 11 и до 21 × 13 мм (ранее до 13 × 8 мм), определялось увеличение участка уплотнения в рукоятке грудины с появлением метаболической активности (DC5). По сравнению с предыдущим исследованием в других ранее определяемых опухолевых очагах отмечалась стабилизация. Изменения в легких с отрицательной динамикой по данным КТ и увеличением метаболической активности (рис. 4).

В связи с отсутствием эффективности системной антибактериальной и противогрибковой терапии, отрицательной динамикой по данным ПЭТ/КТ нельзя исключить прогрессию лимфомы Ходжкина. Пациентке проводилась терапия ниволумабом, продолжена антибактериальная и противогрибковая терапия. Однако при контрольной КТ (02.08.2021) выявлена отрицательная динамика в виде увеличения количества очаговых и инфильтративных изменений в обоих легких, появления очагов деструкции. Повторное проведение бронхоальвеолярного

лаважа позволило выявить *Staphylococcus epidermidis* и *Stenotrophomonas maltophilia*. С учетом чувствительности микроорганизмов проводилась терапия линезолидом и ко-тримоксазолом. Тем не менее при контрольной КТ отмечена отрицательная динамика (без клинически значимых признаков). При попытке иммунологического исследования на *Mycobacterium tuberculosis* методом T-SPOT обнаружена недостаточная функциональная активность Т-лимфоцитов, в связи с чем выявить их сенсибилизацию к антигенам *M. tuberculosis* и предоставить однозначный результат исследования не представлялось возможным.

По данным контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (23.08.2021) отмечалась дальнейшая отрицательная динамика со стороны опухолевых изменений в лимфатических узлах по обе стороны диафрагмы, селезенке, костном мозге. С учетом появления большого количества новых очагов, существенного увеличения уровней накопления радиофармацевтического препарата и размеров ранее определявшихся опухолевых очагов изменения с наибольшей вероятностью соответствовали истинному прогрессированию заболевания — DC5 (рис. 5).

Для морфологического подтверждения была рекомендована биопсия метаболически активных очагов, от которой пациентка и ее законные представители отказались. Больная была выписана из отделения под наблюдение врача-детского онколога по месту жительства для проведения метронуальной терапии в объеме: преднизолон

20 мг/м² внутрь в 1–7-й дни, ломустин 80 мг/м² внутрь в 1-й день, этопозид 100 мг/циклофосфамид 50 мг внутрь в 1–3-й дни.

Рекомендованное лечение проводится по месту жительства. По данным на апрель 2022 г. пациентка жива.

Обсуждение

Одним из ПИД, ассоциированных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, является СН. Его клинические признаки — микроцефалия (определяемая обычно уже при рождении ребенка), типичные изменения лицевого скелета по типу «птичьего» лица (скошенный лоб, гипоплазия нижней челюсти, выступающая вперед средняя часть лица с большим носом), монголоидный разрез глаз, диспластичные уши, короткая шея, гипертелоризм. С возрастом развивается комбинированный иммунодефицит, результатом которого являются частые инфекционные заболевания [6]. Психомоторное развитие страдает незначительно, несмотря на прогрессирующую микроцефалию.

У пациентов с СН отмечается Т-клеточный дефицит, характеризующийся снижением абсолютного числа CD3⁺-лимфоцитов, количества CD4⁺-хелперов, соотношения CD4⁺/CD8⁺ (<1,0), снижением/отсутствием наивных CD4⁺-Т-клеток. В-клеточный иммунитет характеризуется снижением абсолютного количества В-клеток (CD19⁺, CD20⁺), дефицитом сывороточных Ig.

У большинства пациентов с СН не определяются поствакцинальные антитела (против столбняка, дифтерии, полиомиелита, гепатита В) [7].

Наиболее частым дефектом при СН является дефицит IgG4 и/или IgG2 с последующим дефицитом общего IgG и IgA. При нормальном содержании общих Ig сыворотки (IgM, IgG, IgA) показано, что может быть дефицит подклассов IgG, в основном IgG2 и/или IgG4 [6].

При диагностике СН возможно определение TREC/KREC. По данным литературы, низкие показатели TREC и KREC описаны у весьма небольшого числа пациентов с СН [4].

При наличии всех вышеперечисленных признаков основным методом диагностики СН считается молекулярно-генетическое исследование — определение мутации в гене *NBN*. Большинство пациентов с СН являются гомозиготными по мутации *NBN* с. 657_661del5. Все известные мутации находятся в экзонах 6–10 гена *NBN* [6].

Лечение больных с СН включает заместительную терапию ВИГ при уровне IgG <2,5–3,0 г/л. Детям с дефицитом IgG2 внутривенные Ig назначают в дозе 400–600 мг/кг 1 раз в месяц. Больным с рецидивирующими и хроническими инфекциями респираторного тракта назначают постоянные или периодические курсы антибактериальной терапии.

Больные СН находятся в группе высокого риска развития злокачественных новообразований, как правило

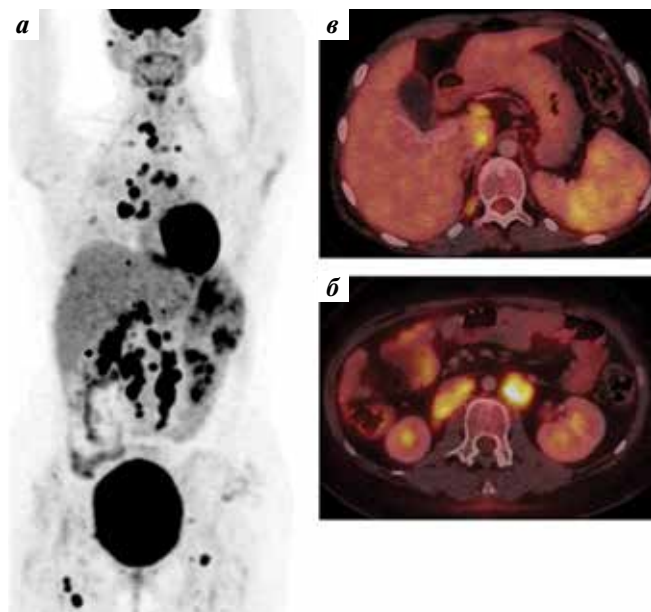


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Дальнейшая отрицательная динамика: а — проекция максимальной интенсивности (множественные опухолевые очаги) — DC5; б — совмещенный аксиальный срез области селезенки; в — совмещенный аксиальный срез области забрюшинных лимфатических узлов

Fig. 5. Positron emission tomography combined with computed tomography. Continued negative dynamics: a — maximum intensity projection (multiple tumor foci) — DC5; б — combined axial slice of the spleen; в — combined axial slice at the level of retroperitoneal lymph nodes

лимфоидной природы. Не существует стандартных протоколов лечения опухолей у пациентов с СН, многие клиники используют редуцированные схемы ПХТ и избегают облучения. Снижение интенсивности химиотерапевтических режимов обусловлено высокой частотой инфекционных эпизодов, осложняющих постхимиотерапевтический период. Кроме этого, при лечении лимфом, ассоциированных с СН, отмечен повышенный риск антрациклиновой кардиомиопатии [7]. В связи с редукцией доз химиопрепаратов и высокой частотой осложнений терапии эффективность проводимого лечения низкая.

Представленный клинический пример демонстрирует развитие лимфомы Ходжкина у пациентки с СН на 17-м году жизни. Следует отметить нетипичную локализацию лимфомы Ходжкина — мягкие ткани правой орбиты, что стало сложной задачей для врачей первичного звена, и в результате от первых симптомов заболевания до установления клинического диагноза прошло 10 мес. Даже несмотря на редукцию доз химиопрепаратов в схеме ABVD, был получен частичный противоопухолевый ответ. Лечение осложнялось длительной аплазией кроветворе-

ния, развитием инфекционных осложнений, несмотря на проведение заместительной терапии ВИГ. По мере увеличения числа циклов ПХТ частота и степень тяжести инфекционных осложнений нарастали, межкурсовые интервалы были увеличены, и в результате возникло прогрессирование лимфомы Ходжкина. На фоне метростатической терапии, включающей преднизолон, ломустин, этопозид/циклофосфамид, пациентка жива в течение 6 мес.

Заключение

Таким образом, при наблюдении за пациентами с СН следует иметь в виду высокий риск развития у них ЗНО. При первом подозрении на ЗНО обязательно следует направлять больного на консультацию к детскому онкологу-гематологу. Однако даже при своевременном выявлении ЗНО, применении менее интенсивных схем терапии лечение осложняется длительной лейко- и нейтропенией, пневмониями и другими инфекционными эпизодами. Поиск оптимальных по эффективности и токсичности схем лечения лимфом у пациентов с СН является актуальной и не решенной в настоящее время задачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mueller B.U., Pizzo P.A. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Pediatr* 1995;126(1):1–10.
- Ochs H.D., Hitzig W.H. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(6):577–87. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835923a6
- Tran H., Nourse J., Hall S. et al. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev* 2008;22(5):261–81.
- Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 749 с. [Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 749 p. (In Russ.)].
- Saar K., Chrzanowska K.H., Stumm M. et al. The gene for the ataxia-telangiectasia variant, Nijmegen breakage syndrome, maps to a 1-cM interval on chromosome 8q21. *Am J Hum Genet* 1997;60:605–10.
- Дерипапа Е.В., Швецов О.А., Абрамов Д.С. и др. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016;15(1):61–5. [Deripapa E.V., Shvets O.A., Abramov D.S. et al. Analysis of the incidence of lymphomas in children with primary immunodeficiencies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2016;15(1):61–5. (In Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-61-65
- Engel K., Rudelius M., Meinel F.G. et al. Cite this article as: Engel et al.: An adult patient with Nijmegen breakage syndrome and Hodgkin's lymphoma. *BMC Hematology* 2014;14(2):2. DOI: 10.1186/2052-1839-14-2

Вклад авторов

К.И. Утешева, Е.С. Беляева, Т.Т. Валиев, А.А. Оджарова: разработка концепции статьи, обзор литературы по теме статьи, предоставление материалов исследования, анализ результатов исследования, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

K.I. Utesheva, E.S. Belyaeva, T.T. Valiev, A.A. Odzharaova: article concept, literature review, provision of research materials, results analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.И. Утешева / K.I. Utesheva: <https://orcid.org/0000-0002-1268-2171>
 Е.С. Беляева / E.S. Belyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5303-8411>
 Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
 А.А. Оджарова / A.A. Odzharaova: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.