

# Диффузионная способность легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Т. В. Кудинова<sup>1</sup>, Ю. В. Скворцова<sup>1</sup>, А. Ф. Карелин<sup>1</sup>, Д. Е. Бостанов<sup>1,2</sup>, О. Ф. Лукина<sup>1</sup>, Е. А. Тихомирова<sup>1</sup>, Е. В. Стефанкина<sup>1</sup>, А. Ю. Захарова<sup>1</sup>, Д. Н. Балашов<sup>1</sup>, Л. Н. Шелихова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования диффузионной способности легких (ДСЛ) по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (DLco) у детей с острыми лейкозами (ОЛ) и приобретенными идиопатическими апластическими анемиями (ПИАА) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Проведен сравнительный анализ показателя DLco до ТГСК и на 30-е, 90-е, 180-е, 360-е сутки после неё. Выявлено его достоверное необратимое снижение начиная с 30 суток в течение года наблюдения у большинства пациентов с ОЛ. У детей с ПИАА также зарегистрировано значимое снижение ДСЛ через месяц наблюдения, однако к году динамического контроля изменения были менее выражены, чем в группе острых лейкозов, и среднее значение DLco восстанавливалось до предтрансплантационных показателей. Данный метод важно использовать в комплексной оценке функционального состояния дыхательной системы для своевременной диагностики легочных осложнений после ТГСК.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** диффузионная способность легких, трансфер-фактор, функция внешнего дыхания, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Examination of the carbon monoxide diffusing capacity in children with oncohematological diseases after hematopoietic stem cell transplantation

T. V. Kudinova<sup>1</sup>, Yu. V. Skvortsova<sup>1</sup>, A. F. Karelin<sup>1</sup>, D. E. Bostanov<sup>1,2</sup>, O. F. Lukina<sup>1</sup>, E. A. Tikhomirova<sup>1</sup>, E. V. Stepankina<sup>1</sup>, A. Yu. Zakharova, D. N. Balashov<sup>1</sup>, L. N. Shelikhova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

## SUMMARY

The article presents the results of the study of the diffusion capacity of the lungs (DSL) for carbon monoxide by single inhalation (DLco) in children with acute leukemia (AL) and acquired idiopathic aplastic anemia (AIAA) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). A comparative analysis of the DLco indicator before the HSCT and on the 30th, 90th, 180th, 360th days after it was carried out. Its significant irreversible decrease was revealed starting from 30 days after HSCT during the year of follow-up in most patients with AL. In children with AIAA, a significant decrease in DSL was also registered after a month of follow-up, however, by a year of dynamic control, the changes were less pronounced than in AL group, and the average DLco value was restored to indicators before transplantation. This method is important to use in a comprehensive assessment of the functional state of the respiratory system for the timely diagnosis of pulmonary complications after HSCT.

**KEYWORDS:** examination of the carbon monoxide diffusing capacity, DLco, transfer-factor, external respiration function, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, children.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в педиатрической практике является современным высокоэффективным методом ведения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, обладающим высокой излечивающей способностью, при котором общая и безрецидивная выживаемость достигают 90 и 80%, соответственно [1]. Однако проведение кондиционирования, предшествующего алло-ТГСК и предполагающего использование цитостатических препаратов и тотального облучения, в 25–60%, по данным разных

авторов, сопровождается развитием побочных эффектов со стороны дыхательной системы в виде поражения бронхиол и легочного интерстиция [2–7].

По данным Семищевой Н. Л. с соавт., паренхима лёгких обладает высокой чувствительностью к воздействию лучевой терапии [8] и таким химиотерапевтическим и иммуносупрессивным препаратам, как мельфалан, ифосфамид, циклоспорин, флударабин и др. [9]. Установлено, что 1 Гр поглощенной дозы облучения сопровождается ухудшением функции респираторной системы на 1% [10]. Цитотоксические препараты и ионизирующее излучение оказывают как

прямое повреждение клеток свободными радикалами, так и опосредованное в результате нарушения соотношения между реактивным кислородом, азотом и антиоксидантной способностью клетки, повышению проницаемости сосудов и функции эндотелия с развитием отека и усилением миграции моноцитов способствуют развитию воспаления и тканевой гипоксии [11,12,13]. Эти процессы приводят к активации про-фиброгенного трансформирующего фактора роста- $\beta$  с усилением пролиферации фибробластов, следствием чего является формированием фиброза [14,15]. Согласно гипотезе «кислородной фиксации» на механизм непрямого воздействия приходится две трети патологического влияния на клетки-мишени [10].

Повреждение выстилающих альвеолы пневмоцитов I типа и эндотелиоцитов капилляра может сопровождаться гиперпродукцией соединительной ткани в альвеоларно-капиллярной мембране с её последующей дисфункцией. При поражении пневмоцитов II типа уменьшается синтез сурфактанта, что приводит к повышению поверхностного натяжения альвеол и спадению их стенок. В результате нарушения аэрогематического барьера снижается антибактериальная защита альвеол и активность альвеоларных макрофагов. Подобные изменения могут приводить к нарушению физиологических процессов в дыхательной системе, в том числе и транспорта кислорода в капилляры [16, 17, 20].

Наиболее часто для оценки газообмена используют исследование диффузионной способности легких (ДСЛ) по монооксиду углерода (CO) методом одиночного вдоха (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide – DLco). Синонимами ДСЛ в мировой и отечественной литературе являются термины «трансфер-фактор» и «фактор

Таблица 1  
Распределение пациентов по диагнозам и в зависимости от вида ТГСК (донора)

Диагноз	Аллогенная ТГСК		
	от родственного совместимого донора (n=24 (29%))	от неродственного совместимого донора (n=13 (16%))	от гаплоидентичного родственного донора (n=46 (55%))
ПИАА (n=21 (25%))	12 (15%)	6 (7%)	3 (4%)
Острый лимфобластный лейкоз ОЛЛ (n=30; 36%)	6 (7%)	3 (4%)	21 (25%)
Острый миелоидный лейкоз ОМЛ (n=29, 35%)	5 (6%)	4 (5%)	20 (24%)
ОЛ со смешанным иммунофенотипом (n =3 (4%))	1 (1%)	-	2 (2%)

переноса». По данным авторов, этот метод является вторым по значимости способом исследования функции дыхательной системы после спирометрии [15]. С его помощью можно оценить объем альвеоларной вентиляции (Va), состояние альвеоларно-капиллярной мембраны и легочных сосудов [18,19].

В мировой литературе результаты использования данной методики описаны подробно у взрослых пациентов, однако недостаточно сведений о состоянии ДСЛ у детей с онкогематологическими заболеваниями после проведения алло-ТГСК.

### Цель исследования

Оценить диффузионную способность легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха у детей с острыми лейкозами (ОЛ) и приобретенной идиопатической апластической анемией (ПИАА) до алло-ТГСК и в различные сроки после неё.

### Материалы и методы

Исследование проведено среди пациентов, получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства Здравоохранения РФ и Лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» в период с 03.2014 по 09.2022 гг.

Обследовано 83 ребенка, из которых 46 мальчики (55%), с ОЛ (n=62 (75%)) и ПИАА (n=21 (25%)) в возрасте от 8 до 17 лет (средний возраст 13,5±2,7 лет) до аллогенной ТГСК и далее в стандартные контрольные сроки посттрансплантационного обследования пациентов на 30, 90, 180 сутки и через год после неё (табл. 1).

В группу обследованных не включали пациентов с первичными поражениями нервно-мышечного аппарата, хроническими заболеваниями лёгких и повторными ТГСК.

Часть пациентов, изначально включенных в исследование, выбыла из дальнейшего анализа по различным объективным причинам (табл. 2, 3).

Исследование выполнено на аппарате MasterScreen (Viasys Healthcare, Германия) в соответствии с требованиями качества выполнения легочных функциональных тестов Европейского Торакального общества (European Respiratory Society, ERS), Американского Торакального общества (American Thoracic Society, ATS), Российского респираторного общества [19–22].

Таблица 2  
Причины выбывания пациентов с приобретенными идиопатическими апластическими анемиями из длительного анализа

Причины выбывания из длительного наблюдения	до алло-ТГСК (n=21 (100%))	30 суток после алло-ТГСК (n=14 (67%))	90 суток после алло-ТГСК (n=10 (48%))	6 месяцев после алло-ТГСК (n=11 (52%))	1 год после алло-ТГСК (n=7 (33%))
Тяжелое состояние пациента (индекс Ланского менее 40%)	0	7 (33%)	10 (48%)	2 (10%)	0
Повторная алло-ТГСК	0	0	1 (5%)	3 (14%)	4 (19%)
Выписка пациента по месту жительства	0	0	0	4 (19%)	7 (33%)
Летальный исход	0	0	0	1 (5%)	3 (14%)

Примечание: \* –% от общего количества детей с ПИАА.

Таблица 3  
Причины выбывания пациентов с острыми лейкозами из длительного анализа

Причина	До ТГСК (n=62 (100%))	30 суток после ТКСГ (n=34 (55%))	90 суток после ТГСК (n=40 (64%))	6 месяцев после ТГСК (n=24 (39%))	1 год после ТГСК (n=24 (39%))
Тяжелое состояние пациента (индекс Ланского менее 40%)	0	28 (45%)	21 (34%)	2 (3%)	0
Повторная алло-ТГСК	0	0	1 (2%)	3 (5%)	2 (3%)
Выписка пациента по месту жительства	0	0	0	32 (51%)	35 (56%)
Летальный исход	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)

Примечание: \* – % от общего количества детей с ОЛ.

Перед началом исследования необходимо исключить оксигенотерапию, при отсутствии такой возможности важно указать их продолжительность и концентрацию проингалярированного кислорода.

Во время исследования пациент должен дышать в мундштук через рот с закрытым специальным зажимом носом. После нескольких спокойных дыхательных циклов обычным воздухом по команде исследователя необходимо сделать глубокий выдох, затем совершить максимально возможный и быстрый (не более 4 секунд) вдох газовой смеси с малым содержанием окиси углерода (0,24–0,26% монооксид углерода, 9–10% гелий, остальное – синтетический воздух). После этого пациенту следует задержать дыхание на 8–10 секунд и затем сделать еще один глубокий выдох. Тест считается качественно выполненным, когда получены минимум два технически приемлемых измерения с пятиминутным интервалом [23, 25, 26].

Для правильной интерпретации полученных данных учитывали показатели бронхиальной проходимости и легочных объемов, подробно описанные у данной группы детей в других наших исследованиях [27]. При анализе ДСЛ вносили поправку на концентрацию гемоглобина с расчетом показателя DL<sub>сос</sub>, представленного в процентах относительно должных значений [24,28,29,30].

## Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных до проведения аллогенной ТГСК у 29% (n=18) детей из группы ОЛ выявлено снижение ДСЛ, которое в 2 случаях, по данным компьютерной томографии (КТ), сопровождалось наличием изменений легочного интерстиция, вероятно, воспалительного генеза, у 1 ребенка были выявлены последствия перенесенной тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии с очагами мозаичной перфузии легочной паренхимы. У пациентов с ПИАА до алло-ТГСК снижение трансфер-фактора зарегистрировано в 47% случаев (n=10), из них ни у кого изменения на КТ не выявлены, за исключением одного ребёнка с единичными, вероятно, невоспалительными очагами в легких. Средние значения DL<sub>сос</sub> в обеих группах находились в границах нормы (табл. 2, 3).

Через месяц наблюдения нарушение ДСЛ у пациентов с ОЛ увеличилось до 73,5% (n=25). На КТ в данной группе пациентов только в одном случае выявлены признаки фиброзных изменений. В группе ПИАА спустя 30 суток после ТГСК

Таблица 4  
Средние значения диффузионного теста у детей с острыми лейкозами до и в различные сроки после ТГСК

Показатели диффузионной способности легких	До алло-ТГСК (n=62 (100%))	30 суток после алло-ТКСГ (n=34 (55%))	90 суток после алло-ТГСК (n=40(64%))	6 месяцев после алло-ТГСК (n=24(39%))	1 год после алло-ТГСК (n=24(39%))
DL <sub>сос</sub> ,% к должному значению	84,5±9,2	74,5 ±9,9**	73,4 ±11,04**	77,1 ±12,4**	75,9 ±13,8**
DL <sub>сос</sub> /Va, mmol/min/kPa/L	1,54 ± 0,19	1,28 ± 0,26**	1,28 ±0,33**	1,26 ±0,36**	1,19 ± 0,39**

Примечания: \* –% от общего количества детей с ОЛ; \*\* – изменение по сравнению с исследованием до ТГСК (p<0,05).

доля детей со снижением ДСЛ значительно не изменилась и составила 43% (n=6), из них в одном случае сохранялись ранее выявленные очаги в паренхиме легких, в другом случае – появление признаков воспалительных изменений (табл. 2,3).

К 3 месяцам после ТГСК доля нарушений показателей диффузионного теста у детей с острыми лейкозами сократилась до 67,5% (n=27), при этом динамика спирометрических изменений, подробно нами описанных в других работах у данной категории пациентов, была отрицательной [27]. На КТ у этих детей патологическая картина выявлена лишь в 2 случаях. В группе ПИАА показатели ДСЛ были снижены у всех обследованных (n=10), что также совпадало с ухудшением данных спирометрии у этих детей в данные сроки наблюдения. Изменений при проведении рентгенологического обследования по сравнению с исследованием на 30 суток после трансплантации не выявлено.

Доля детей в группе ОЛ со снижением трансфер-фактора имела дальнейшую тенденцию к снижению через 6 месяцев и год динамического наблюдения, составив по 62,5% (n=14), соответственно. Это также совпадало с положительной динамикой при исследовании бронхиальной проходимости и легочных объемов у этих пациентов [14] (табл. 4).

В группе обследованных с ПИАА выявлена положительная динамика в виде снижения доли детей с нарушением ДСЛ до 45% и 43% через полгода и год после ТГСК, соответственно. Стоит отметить, что это сопровождалось улучшением объемных и скоростных показателей спирометрии на тех же сроках динамического контроля (табл. 5). Рентгенологическая картина оставалась стабильной и была представлена наличием поствоспалительных изменений и сохранением ранее выявленных очагов уплотнения легочного интерстиция у 2 пациентов обследуемой группы.

Таким образом, после алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами изменение показателей диффузионного теста было выявлено при каждом контрольном исследовании. Самая большая доля пациентов с нарушением ДСЛ была выявлена через месяц после трансплантации гемопоэтических

Средние значения диффузионного теста у детей с приобретенными идиопатическими апластическими анемиями до и в различные сроки после ТГСК

Показатели диффузионной способности легких	до алло-ТГСК (n=21(100%))	30 суток после алло-ТГСК (n=14(67%))	90 суток после алло-ТГСК (n=10(48%))	6 месяцев после алло-ТГСК (n=11(52%))	1 год после алло-ТГСК (n=7(33%))
DL <sub>CO</sub> , % к должному значению	84,8±11,7	74,8±12,5**	70,6±8,9**	77,6±12,9**	81,8±15,9
DL <sub>CO</sub> /V <sub>a</sub> , mmol/min/kPa/L	1,45 ± 0,38	1,08 ± 0,27**	1,21 ± 0,23**	1,16 ± 0,09**	1,27 ± 0,39

Примечания: \* – % от общего количества детей с ПИАА; \*\* – снижение по сравнению с исследованием до ТГСК (p<0,05).

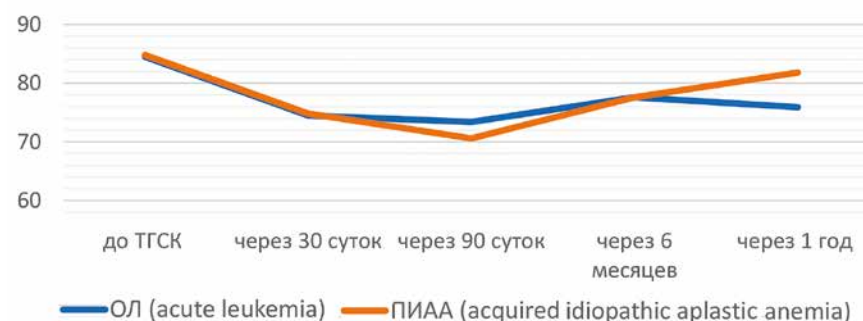


Рисунок. Динамика средних значений диффузионного теста у детей с острыми лейкозами и приобретенными идиопатическими апластическими анемиями до и в различные сроки после ТГСК

стволовых клеток с последующим ее снижением к году наблюдения. При этом средние значения по группе ОЛ были в границах нормы только до алло-ТГСК, в дальнейшем отмечали значимое и стойкое их снижение без последующего восстановления до исходных значений. Схожую динамику изменений наблюдали при исследовании вентиляционной функции легких у этой категории пациентов (рис.).

У детей с ПИАА исходно нормальные средние показатели ДСЛ по группе до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток сменялись их значимым снижением через 30 суток после неё, достигая максимума к 3 месяцам. К 180 дню наблюдения выявлена тенденция к увеличению трансфер-фактора, и через год средние значения DL<sub>CO</sub> по группе восстанавливались до предтрансплантационных показателей (рис. 1), что преимущественно совпадало с результатами спирометрии и импульсной осциллометрии у этих детей [27].

Из проведенного исследования можно сделать вывод, у большинства детей с ОЛ выявлено стойкое необратимое нарушение газообменной функции легких в течение года после алло-ТГСК. В то же время в группе с ПИАА у большой доли обследованных также зарегистрировано нарушение ДСЛ, но оно имело обратимый характер и к 1 году после ТГСК восстанавливалось до нормальных значений. Снижение показателей ДСЛ при отсутствии клинических и рентгенологических признаков поражения дыхательной системы наряду с нарастанием тяжести вентиляционных нарушений у части пациентов может быть объяснено лишь токсическим воздействием предшествующими трансплантации химиотерапии, облучения с возможным формированием фибротических изменений в тканях.

Полученные результаты требуют дальнейшего изучения с более подробным разбором выявляемых изменений и более длительным периодом наблюдения за данными группами пациентов с целью исключения нарушений газообменной функции легких в более отдаленные сроки после алло-ТГСК.

#### Список литературы / References

1. Michelson, P.H., Goyal R., Kurian G. Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantations in children / *Pediatr Respir Rev* – 2007; 8: 46–61.
2. Arbetter K. R., Prakash U. B., Tazelaar H. D., Douglas W. W. Radiation-induced pneumonitis in the (nonirradiated) lung. *Mayo Clin. Proc.* – 1999; 74: 27–36

3. de Fijter W. M., Roumen R. M., Lybeert M. L., de Munck D. R., Luiten E. J. Pulmonary damage after radiotherapy for breast cancer. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 1999. 143 (16): 833–836.
4. Berkey F. J. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Phys.* – 2010. 82:381–388. 394.
5. Massie M. J. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* – 2004; 57–71. Jerezek-Fossa B.A., Marsiglia H.R., Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2002. 41:317–25.
6. Adams M. J., Lipshultz S. E., Schwartz C., Fajardo L. F., Coen V., Constine L. S. Radiation-associated cardiovascular disease: Manifestations and management. *Semin Radiat Oncol.* – 2003. 13:346–56.
7. Marks L. B., Carroll P. R., Dugan T. C., Anscher M. S. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1995. 31:1257–1280.
8. Семишчева Н.А., Карапетян Е.И., Мальцева Т.А., Авдеева Н.В., Одириев А.Н. Постлучевой пневмонит в практике пульмонолога // *Бюллетень* – 2014–53: 137–142.
9. Semishcheva N. L., Karapetyan E. I., Mal'tseva T. A., Avdeeva N. V., Odireev A. N. Post-radiation pneumonitis in the practice of a pulmonologist // *Bulletin* – 2014–53: 137–142. (In Russ.).
10. Попова Е.Н. Лекарственно-индуцированные поражения легких // *Практическая пульмонология* – 2007. Popova E.N. Drug-induced lung damage // *Practical pulmonology* – 2007. (In Russ.).
11. Гладиллина И.А., Шабанов М.А., Кравец О.А., Захидова Ф.О., Иванов С.М., Федосеев Д.И. с соавт. Постлучевые повреждения легких // *Онкологический журнал* – 2020. 3(2): 9–18.
12. Gladilina I. A., Shabanov M. A., Kravets O. A., Zakhidova F. O., Ivanov S. M., Fedoseenko D. I. et al. Post-radiation lung damage // *Oncology journal* – 2020. 3 (2): 9–18. (In Russ.).
13. Kim J. H., Jenrow K. A., Brown S. L. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat. Oncol.* – 2014. 32:103–115.
14. Bentzen S. M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: Radiology meets molecular pathology // *Nature Rev. Cancer* – 2006. 6: 702–713.
15. Mikkelsen R. B., Wardman P. Biological chemistry of reactive oxygen and radiation-induced signal transduction mechanisms // *Oncogene* – 2003. 22: 5734–5754.
16. Fleckenstein K., Zgonjanin L. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. 68: 196–204.
17. Martin M., Lefaix J. L., Delanian S. TGF-β1 and radiations fibrosis: A master switch and specific therapeutic target? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. 47: 277–290.
18. Rubin R. L. Drug-induced lupus // *Toxicology* – 2005. 209(2):1245–59.
19. Даниленко А.А., Шахтарина С.В. Ранние и поздние легочные осложнения лучевой терапии лимфомы Ходжкина. // *Пульмонология* – 2013 (6): 92–98.
20. Danilenko A. A., Shakhatarina S. V. Early and late pulmonary complications of radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. // *Pulmonology* – 2013 (6): 92–98. (In Russ.).
21. Theuvs J., Kwa S., Wagenaar A., Seppenwoolde Y., Boersma L. J., Damen E. M. et al. Predictors of overall pulmonary function loss in relation to 3-D dose distributions for patients with breast cancer and malignant lymphoma // *Radiother. Oncol.* – 1998. 49: 233–243.
22. Грилли М.А. Патофизиология легких // *Пер. с англ. под ред. Ю.В. Наточина / М. БИНОМ.* – 2005: 27–48. Grilli M. A. Pathophysiology of the lungs / Translated from English under the editorship of Yu. V. Natochin / М. БИНОМ. – 2005: 27–48. (In Russ.).
23. Уэст Д.Б. Патофизиология органов дыхания // *Пер. с англ. под ред. А.И. Синапольникова / М. БИНОМ* – 2005: 44–48. West D. B. Pathophysiology of the respiratory organs / Translated from English under the editorship of A. I. Sinopolnikov / М. БИНОМ. – 2005: 44–48.
24. Савушкина О.И., Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Теоретические, методические и клинические аспекты исследования диффузионной способности легких. *Бюллетень* – 2016. 59: 119–124.
25. Savushkina O. I., Neklyudova G. V., Chernyak A. V. Theoretical, methodological and clinical aspects of the study of the diffusion capacity of the lungs. *Bulletin* – 2016. 59: 119–124. (In Russ.).
26. Wanger J., Clausen J., Coates A., Pedersen O. F., Brusasco V., Burgos F. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* – 2005; 26(3): 511–522.
27. Ogilvie C. M., Forster R. E., Blakemore W. S., Morton J. W. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.* 1957; 36 (1, Pt 1): 1–17.
28. Graham B. L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B. G., 4, Jensen R., Kendrick A. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1).
29. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Клиническое значение исследования диффузионной способности легких. *Пульмонология и алергология* – 2013. 4: 54–59.
30. Neklyudova G. V., Chernyak A. V. Clinical significance of the study of the diffusion capacity of the lungs. *Pulmonology and Allergology* – 2013. 4: 54–59. (In Russ.).

26. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., R Casaburi et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* – 2005. 26 [5]: 948–968.
27. Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Бостанов Д.Е. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функции легких у детей после алогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022–21 (2): 140–145.  
Kudinova T.V., Skvortsova Yu.V., Bostanov D.E. Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of lung function in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2022–21 (2): 140–145. (In Russ.).
28. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., C. P. M. van der Grinten, Brusasco V. et al. Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* – 2005. 26(4): 720–735.
29. Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Resp.Med.J.* – 1994. 1: 28–37.
30. Michael J., Hughes B., Neil B. Pride. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. 186(2):132–139.

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

#### Сведения об авторах

**Кудинова Татьяна Владимировна**, заведующий отделением функциональной диагностики и визуализации Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле», врач отделения функциональной диагностики<sup>1</sup>.  
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-5608-8097

**Скворцова Юлия Валериевна**, д.м.н., профессор, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2<sup>1</sup>.  
E-mail: Yuliya.Skvortsova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-0566-053X

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

**Бостанов Даулет Енусович**, врач отделения функциональной диагностики и визуализации Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле»<sup>1</sup>, врач отделения инструментальной диагностики<sup>2</sup> E-mail: daulet.bostanov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-9577-8717

**Лукина Ольга Фёдоровна**, д.м.н., профессор, врач функциональной диагностики<sup>1</sup>. E-mail: olukina@yandex.ru.ru.

**Тихомирова Евгения Анатольевна**, к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики<sup>1</sup>. E-mail: Evgeniya.Tikhomirova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-9652-4113

**Стефанкина Екатерина Васильевна**, врач отделения функциональной диагностики<sup>1</sup>. E-mail: ekaterina.stefankina@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-4493-7132

**Захарова Анна Юрьевна**, врач отделения функциональной диагностики<sup>1</sup>. E-mail: anna.zacharova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-7801-2034

**Балашов Дмитрий Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2<sup>1</sup>.  
E-mail: Dmitriy.Balashov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-2689-0569

**Шелихова Лариса Николаевна**, д.м.н., профессор, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1<sup>1</sup>.  
E-mail: Larisa.Shelikhova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-0520-5630

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

<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

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

#### About authors

**Kudinova Tatyana V.**, head of Functional Diagnostics and Visualization Dept of the Medical and Rehabilitation Research Center «Russkoe Pole», physician of the Functional Diagnostics Dept<sup>1</sup>. E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-5608-8097

**Skvortsova Yuliya V.**, DM Sci (habil.), professor, hematologist at Hematopoietic Stem Cell Transplantation Dept No. 2<sup>1</sup>. E-mail: Yuliya.Skvortsova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-0566-053X

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

**Bostanov Daulet E.**, physician at Functional Diagnostics and Visualization Dept of the Medical and Rehabilitation Scientific Center «Russkoye Pole»<sup>1</sup>, physician at Instrumental Diagnostics Dept<sup>2</sup> E-mail: daulet.bostanov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-9577-8717

**Lukina Olga F.**, DM Sci (habil.), professor, physician of functional diagnostics<sup>1</sup>. E-mail: olukina@yandex.ru.ru.

**Tikhomirova E. A.**, PhD Med, head of Functional Diagnostics Dept<sup>1</sup>.  
E-mail: Evgeniya.Tikhomirova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-9652-4113

**Stefankina Ekaterina V.**, physician of the functional diagnostics Dept<sup>1</sup>.  
E-mail: ekaterina.stefankina@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-4493-7132

**Zacharova Anna Yu.**, physician at Functional Diagnostics Dept<sup>1</sup>.  
E-mail: anna.zacharova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-7801-2034

**Balashov Dmitry N.**, DM Sci (habil.), professor, head of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Dept No. 2<sup>1</sup>. E-mail: Dmitriy.Balashov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-2689-0569

**Shelikhova Larisa N.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 1<sup>1</sup>. E-mail: Larisa.Shelikhova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-0520-5630

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

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

Е. И. Кузнецова

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

#### РЕЗЮМЕ

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

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

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

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