

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА, ПРОТЕКАВШЕГО С ИНИЦИАЛЬНЫМ ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗОМ, ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫМ СИНДРОМОМ И МАССИВНЫМ ВНУТРИЧЕРЕПНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ У РЕБЕНКА

Горячева С.В.¹, Батманова Н.А.^{1*}, Валиев Т.Т.¹, Матинян Н.В.^{1,2}, Кашанина А.Л.¹, Смирнова Д.С.¹

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Развитие геморрагического синдрома в дебюте заболевания у больных острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) является одной из основных причин неудач терапии и наиболее частой причиной смерти на ранних этапах индукции ремиссии. Риск развития тяжелых геморрагических осложнений возрастает при микрогранулярном варианте ОПЛ, нередко сопровождающемся гиперлейкоцитозом.

Цель: представить клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения первично диагностированного ОПЛ, протекавшего с инициальным гиперлейкоцитозом, массивным внутричерепным кровоизлиянием и дифференцировочным синдромом.

Основные сведения. Приведено клиническое наблюдение диагностики и лечения ОПЛ у больной 13 лет, протекавшего с инициальным гиперлейкоцитозом, массивным внутричерепным кровоизлиянием и дифференцировочным синдромом. Представлены данные о переменных проявлениях геморрагического синдрома у больных ОПЛ, его влиянии на результаты выживаемости. Приведены критерии диагностики и подходы в лечении дифференцировочного синдрома на примере клинического наблюдения, когда ранняя клиническая диагностика и своевременное начало специального противоопухолевого лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии позволили достичь клинко-гематологической и молекулярной ремиссии, избежав фатальных последствий массивного внутричерепного кровоизлияния.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, дети, гиперлейкоцитоз, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Горячева С.В., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Кашанина А.Л., Смирнова Д.С. Успешное лечение острого промиелоцитарного лейкоза, протекавшего с инициальным гиперлейкоцитозом, дифференцировочным синдромом и массивным внутричерепным кровоизлиянием у ребенка. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):236–246. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-236-246>

SUCCESSFUL TREATMENT OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA WITH INITIAL HYPERLEUKOCYTOSIS, DIFFERENTIATED SYNDROME AND MASSIVE INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN A CHILD

Goryacheva S.V.¹, Batmanova N.A.^{1*}, Valiev T.T.¹, Matinyan N.V.^{1,2}, Kashanina A.L.¹, Smirnova D.S.¹

¹ Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The development of hemorrhagic syndrome at the onset of the disease in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) is one of the main causes of therapy failures and the most common cause of death in the early stages of remission induction. The risk of severe hemorrhagic complications increases in patients with the microgranular APL variant, often accompanied with hyperleukocytosis.

Aim — to present a clinical case of successful diagnosis and treatment of primary APL with initial hyperleukocytosis in a patient with massive intracranial hemorrhage and differentiated syndrome.

Main findings. A clinical observation of the diagnosis and treatment of APL in a 13-year-old patient with initial hyperleukocytosis, massive intracranial hemorrhage and differentiation syndrome is presented. Data on the variable manifestations of hemorrhagic syndrome in patients with APL and its effect on survival outcomes are also given. Diagnostic criteria and approaches in the treatment of differentiation syndrome are presented on the example of a clinical observation, when early clinical diagnosis and timely initiation of special antitumor treatment in the intensive care unit made it possible to achieve clinical, hematological and molecular remission, avoiding the fatal consequences of massive intracranial hemorrhage.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, children, hyperleukocytosis, diagnosis, treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Goryacheva S.V., Batmanova N.A., Valiev T.T., Matinyan N.V., Kashanina A.L., Smirnova D.S. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia with initial hyperleukocytosis, differentiated syndrome and massive intracranial hemorrhage in a child. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):236–246 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-236-246>

Введение

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) — это особый вариант острых миелоидных лейкозов с преобладанием аномальных промиелоцитов, относящийся к М3 по международной FAB-классификации [1]. Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ, ОПЛ определяется как острый миелолейкоз с t(15;17) (q22; q12); (PML-RARα) [2]. Морфологическим субстратом ОПЛ являются лейкоэмические промиелоциты — крупные клетки с яркой специфической зернистостью, обильными палочками Ауэра, нередко располагающимися скоплениями. Помимо классического М3-варианта выделяют также гипо(микро-)гранулярный вариант ОПЛ (М3V-вариант по FAB-классификации), при котором

лейкемические клетки имеют моноцитоподобный вид с бобовидным ядром и скудной пылевидной азурофильной зернистостью [2].

Среди клинических проявлений ОПЛ в дебюте заболевания преобладают симптомы, схожие с дебютом остальных вариантов острых миелоидных лейкозов, такие как астенический и интоксикационный, анемический и геморрагический синдромы. Отличительной особенностью клинической картины ОПЛ является выраженный геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией тяжелой степени и коагулопатией, развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). В патогенезе коагулопатии лежит протеолиз факторов свертывания

и фибриногена, который усиливается активацией фибринолиза, опосредованной аннексином-II. Этот белок усиливает продукцию плазмина вместе с тканевым активатором плазминогена. Гиперпродукция аннексина-II обуславливает увеличение частоты внутричерепных и внутримозговых кровоизлияний у больных ОПЛ [3].

Геморрагический синдром является одной из причин неудач терапии больных ОПЛ. На момент инициальной диагностики геморрагический синдром является в 89% случаев ОПЛ и варьирует от петехий, экхимозов и гематом до жизнеугрожающих осложнений: внутричерепных, легочных, маточных и других кровотечений [3]. Фатальные кровоизлияния являются не только наиболее частой причиной смерти на ранних этапах индукционной терапии, но нередко развиваются до установления диагноза ОПЛ и начала терапии [4]. Среди вариабельных проявлений геморрагического синдрома у больных ОПЛ наиболее жизнеугрожающими являются внутричерепные кровоизлияния, риск которых пропорционален степени тяжести тромбоцитопении и количеству лейкоцитов. В мультицентровом исследовании С. У. Chen и соавт. [5] среди 841 больного острым миелоидным лейкозом, включая больных ОПЛ, внутричерепные кровоизлияния были диагностированы у 6,1% больных, среди которых 67% случаев были фатальными.

Среди факторов риска внутричерепных кровоизлияний исследователи [5] выделили тяжелую степень тромбоцитопении (менее $10 \times 10^9/\text{л}$), женский пол, снижение концентрации фибриногена. В ретроспективном исследовании Kulkarni U. P. и соавт. [6], в которое был включен 451 больной ОПЛ, была проведена оценка влияния кровоизлияний в центральную нервную систему на выживаемость больных. Наличие данного клинического проявления не влияло на развитие рецидива, однако достоверно было ассоциировано с более высокой ранней летальностью. A. Worowska и соавт. [7] описали случай массивного внутричерепного кровоизлияния у больного ОПЛ в возрасте 1 год 9 месяцев, закончившийся летальным исходом. Крайне тяжелое общее состояние больного, обусловленное течением синдрома острого лизиса опухоли и полиорганной недостаточностью, послужили препятствием к раннему началу терапии полностью транс-ретиноевой кислотой (третииноном).

Сложность диагностики кровоизлияний при ОПЛ в случаях подострого субдурального кровоизлияния с небольшими паренхиматозными очагами на фоне течения неспецифических симптомов интоксикации у больной 15 лет представлены М. Elshazzly и соавт. [8]. Клинические симптомы ОПЛ включали лихорадку, диарею, рвоту, головную боль. По данным общего анализа крови у ребенка выявлена тромбоцитопения до $13 \times 10^9/\text{л}$, анемия (гемоглобин 55 г/л) при нормаль-

ном количестве лейкоцитов, а в лейкоцитарной формуле присутствовали атипичные промиелоциты. В связи с рецидивирующей головной болью была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, по данным которой выявлена левосторонняя подострая субдуральная гематома, приведшая к смещению срединных структур на 4 мм. По данным цитогенетического исследования костного мозга обнаружена транслокация $t(15;17)(q22;q12)$. Начата терапия третииноном, достигнута клинико-гематологическая ремиссия. Таким образом, своевременное начало программной терапии с использованием третиинона по жизненным показаниям может обеспечить стабилизацию общего состояния больного и улучшить исход заболевания.

Программная химиотерапия ОПЛ у детей в настоящее время включает третиинон и химиотерапию (антрациклины ± цитарабин). Такая тактика доказала высокую эффективность при умеренной токсичности [1]. Помимо стандартных осложнений химиотерапии, таких как миелотоксический агранулоцитоз, орофарингеальный мукозит, нейтропенический энтероколит и другие инфекционные осложнения, уникальным и грозным осложнением терапии ОПЛ является дифференцировочный синдром. Частота встречаемости составляет 14–16%, смертность при развитии данного осложнения около 2% [9]. Дифференцировочный синдром характеризуется следующими признаками и симптомами: дыхательная недостаточность, лихорадка, прибавка в весе, необъяснимая гипотензия, острая почечная недостаточность, подтвержденная рентгенографически инфильтрация легких или плевроперикардальный выпот. При тяжелом дифференцировочном синдроме выявляют 4 и более клинических признаков/симптомов его, при умеренном — 2–3 [9]. С целью лечения дифференцировочного синдрома назначают дексаметазон в дозе $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в сутки до полного исчезновения клинических проявлений с быстрой отменой после разрешения дифференцировочного синдрома в связи с крайне высоким риском инфекционных осложнений, в частности, грибковой этиологии.

Отмена третиинона показана лишь при тяжелом течении дифференцировочного синдрома, например при развитии острой почечной недостаточности, остром респираторном дистресс-синдроме, требующем проведения интенсивной терапии в отделении реанимации, а также при рефрактерности к терапии глюкокортикостероидами. Учитывая тяжесть течения и потенциальную летальность при дифференцировочном синдроме, стандартной клинической тактикой является назначение дексаметазона даже при малейшем подозрении на развитие данного осложнения. У больных с количеством лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ химиотерапию обычно начинают в течение нескольких часов

после приема первой дозы полностью транс-ретиноевой кислоты. Это позволяет контролировать показатели свертывающей системы крови при одновременном снижении риска развития дифференцировочного синдрома, частота которого особенно высока у этих больных [10].

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения первично диагностированного ОПЛ, протекавшего с инициальным гиперлейкоцитозом, массивным внутричерепным кровоизлиянием и дифференцировочным синдромом.

Клиническое наблюдение

Больная С., 13 лет, заболела в феврале 2022 г., когда заметила появление экхимозов на коже нижних конечностей, повышение температуры тела до 38,2 °С. В клиническом анализе крови при обследовании по месту жительства выявлены гиперлейкоцитоз ($140 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($20 \times 10^9/\text{л}$), бластные клетки составляли 99%. По результатам цитологического, иммунологического и цитогенетического исследований костного мозга (выявлена транслокация $t(15;17)(q22;q12)$) был установлен клинический диагноз «острый промиелоцитарный лейкоз с коэкспрессией CD2, CD19». Для дальнейшего лечения 16.02.2022 г. больная была направлена в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Во время объективного осмотра в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» обращали на себя внимание выраженные вялость, сонливость. Простые команды и инструкции выполняла, но быстро истощалась. Выявлены сходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм, сниженные конвергенция и аккомодация, ограниченные в крайних отведениях движения глазных яблок (не выводила за среднюю линию). Лицо было симметричное в покое, при мимике — легкая асимметрия носогубных складок, легкая слабость мимической мускулатуры верхней трети лица. Речь была дизартричная, атрофий мышц и контрактур не было, мышечный тонус рук был несколько выше слева, на ногах — тенденция к гипотонии. Мышечная сила ориентировочно была сохранена, в руках — минимально ниже в левой руке. Сухожильные рефлексы были живые на руках, справа больше, чем слева, на ногах — снижены, слева больше, чем справа. Пальце-носовую пробу выполняла с легкой дисметрией с двух сторон. Аппетит был резко снижен. Кожа — бледная, на нижних и верхних конечностях имелись единичные экхимозы разной степени зрелости. Видимые слизистые были бледно-розовые, на слизистой ротовой полости — единичные экхимозы. Отмечалась пастозность верхних и нижних конечностей. Пальпировались мелкие, до 1,5 см в диаметре, лимфатические узлы всех групп, подвиж-

ные, не спаянные друг с другом и с окружающими тканями, пальпаторно безболезненные. При аускультации дыхание было жесткое, ослаблено по всем полям, больше слева, хрипы не выслушивались, частота дыханий — 21–23 в минуту, насыщение крови кислородом, по данным пульсоксиметрии, 95%. Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия до 90–100 в минуту, АД 115/75 мм рт. ст. Живот — мягкий, пальпации доступен во всех отделах, безболезненный. Печень, селезенка пальпировались по краю реберной дуги. Мочеиспускание — самостоятельное, с тенденцией к задержке диуреза, стул 1 раз в сутки, оформленный. Отмечалась лихорадка до фебрильных цифр, в связи с чем начата эмпирическая антимикробная терапия — пиперациллин/тазобактам 90 мг/кг каждые 6 часов, инфузионная терапия кристаллоидными растворами из расчета 2 л/м², профилактика синдрома лизиса опухоли — аллопуринол 300 мг/м², заместительные трансфузии компонентов крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов, свежезамороженная плазма, криопреципитат).

По данным обследования был подтвержден диагноз ОПЛ: в крови от 16.02.2022 лейкоциты $229 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 92 г/л, тромбоциты $36 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы сегментоядерные 1%, бластные клетки 98%, лимфоциты 1%. Коагулограмма от 16.02.2022: активированные частичное тромбопластиновое время 28,9 сек, фибриноген 1,0 г/л, протромбиновое время 14,2 сек, международное нормализованное отношение 1,33, протромбин по Квику 57,3%. При цитологическом исследовании костного мозга от 17.02.2022 пунктат костного мозга был клеточный, мноморфный, бластные клетки составляли 95%, имелись макро- и мезоформы с умеренным ядерно/цитоплазматическим соотношением, характерными лопастными двудольчатыми ядрами, умеренной базофилией цитоплазмы, в большинстве бластных клеток содержалась зернистость, в единичных — палочки Ауэра.

При цитохимическом исследовании костного мозга миелопероксидаза и липиды содержались в большинстве бластных клеток; PAS-реакция в большинстве бластных клеток была в диффузной и диффузно-гранулярной форме; неспецифическая эстераза отмечена в части бластных на (+) и (++), не подавляется NaF. По морфоцитохимическим данным бластные клетки относились к миелобластам. Картина костного мозга соответствовала ОПЛ, варианту M3v. Иммунофенотипирование бластной популяции клеток костного мозга (17.02.2022) позволило выявить следующий антигенный спектр: CD2⁺ CD13⁺ CD19⁺ CD33⁺ CD34⁺ CD38⁺ CD45⁺ CD64⁺ CD99⁺ CD117⁺ CD123⁺ CD371⁺ MPO⁺ Lysozyme⁺, что позволило диагностировать острый миелоидный лейкоз с коэкспрессией CD2, CD19. Цитогенетическое исследование костного мозга (16.02.2022), выполненное методом флуоресцентной

гибридизации *in situ*, позволило обнаружить транслокацию t(15;17) (q22; q12) в 100% ядер.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) от 17.02.2022 выявлены двусторонний гидроторакс (в правой плевральной полости жидкость в объеме около 10 см³, слева — около 260 см³), асцит (244 см³), выпот в перикардиальной сумке (8 см³), гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, очаговые изменения селезенки. По данным КТ от 17.02.2022 установлены изменения в легких, которые соответствовали поражению легких при вирусной инфекции, возможно, в сочетании с бактериальной инфекцией, двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит, утолщение брюшины, спленомегалия.

После проведенных дополнительных методов исследования выполнена коррекция антимикробной терапии: отменен пиперациллин/тазобактам, назначен меропенем 60 мг/кг/сутки в 3 приема, вориконазол 12 мг/кг/сут, 2 введения — 1 день, далее 8 мг/кг/сут, 2 введения. Учитывая высокую вероятность развития жизнеугрожающих осложнений, химиотерапия по протоколу «ОПЛ 2008» [11] начата в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, фаза индукция ремиссии: третиноин 25 мг/м²/сут. перорально в течение 45 дней, цитарабин 100 мг/м² внутривенно за 1 час каждые 12 ч (всего 14 введений), даунорубин 60 мг/м² внутривенно за 30 мин., всего 3 введения.

Ребенок 18.02.2022 был осмотрен офтальмологом, выявленная картина глазного дна не позволяла исключить начальные явления преламинарной инфильтрации диска зрительного нерва, имелись признаки застойного диска. 18.02.2022 повторно проведено УЗИ для оценки свободной жидкости, отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности двустороннего гидроторакса (в правой плевральной

полости — около 20 см³, в левой — около 90 см³ жидкости), установлено увеличение количества асцитической жидкости до 411 см³. Больная была осмотрена хирургом, показаний к хирургической эвакуации жидкости не было.

Состояние больной оставалось тяжелым, стабильным. В результате проводимого лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения лейкоцитоза до 46×10⁹/л (от 21.02.2022), в неврологическом статусе — больная стала более активной, ориентирована во времени и пространстве, узнавала окружающих, отвечала на вопросы более длинными фразами, при этом сохранялась фебрильная лихорадка, в связи с чем к антимикробной терапии добавлен ванкомицин 10 мг/кг внутривенно каждые 6 ч. При УЗИ плевральных полостей и малого таза выявлен выпот: в нижних отделах правой плевральной полости определяется скопление жидкости размерами 55×22×53 мм (объем 33,3 мл), в нижних отделах левой плевральной полости определяется скопление жидкости размерами 107×20×102 мм (объем 113,5 мл), в полости малого таза определяется скопление жидкости размерами 117×96×87 мм (объем 508,1 мл).

В связи технической невозможностью более раннего выполнения исследования 21.02.2022 проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастным усилением (рис. 1) — в режимах T2 и FLAIR определялись участки кровоизлияний с перифокальным отеком в веществе головного мозга левой теменной, правой теменной и левой височной долей. В режиме DWI отмечены участки петехиальных кровоизлияний в веществе головного мозга. Срединные структуры были смещены влево на 0,6 см.

21.02.2022 больная была консультирована неврологом, нейрохирургом, согласно заключению которых



Рисунок 1. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением: А — режим T2, сагиттальная проекция. Участок кровоизлияния в правой височной доле с перифокальным отеком; Б — режим FLAIR, аксиальная проекция. Участок кровоизлияния в правой височной доле с перифокальным отеком, смещение срединных структур влево на 0,6 см; В — режим FLAIR, аксиальная проекция. Участки кровоизлияния в веществе головного мозга: в обеих теменных и в левой лобной долях

Figure 1. MRI of the brain with intravenous contrast agent: A — T2 regimen, sagittal plane. Part of hemorrhage in right temporal lobe with perifocal edema, midline shift in left side in 0.6 cm; C — FLAIR regimen, axial plane. Parts of hemorrhage in both temporal lobes and in left parietal lobe

показаний для проведения экстренного оперативного вмешательства не было, рекомендован строгий постельный режим, позиционная терапия — возвышенный головной конец кровати на 30°, наблюдение невролога. По данным микробиологического исследования крови роста микрофлоры не отмечено.

Учитывая сохраняющуюся лихорадку на фоне антимикробной терапии, повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 138,9 мг/л, 22.02.2022 проведена коррекция антимикробной терапии — ванкомицин отменен, назначен линезолид в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 12 ч, амикацин 15 мг/кг один раз в сутки внутривенно. В результате проведенной терапии отмечена нормализация температуры тела.

25.02.2022 больная была повторно осмотрена офтальмологом, который на основании данных осмотра, а также учитывая выявленные при МРТ множественные кровоизлияния в веществе головного мозга, смещение центральных структур влево, отсутствие нарушения оттока ликвора, диагностировал у ребенка оптическую нейропатию обоих глаз, абсолютный афферентный зрачок, ангиопатию сетчатки с кровоизлияниями обоих глаз, нистагм, поражение глазодвигательного нерва. По данным УЗИ от 25.02.2022 в правой плевральной полости сохранялось скопление жидкости размерами 44×25×41 мм (объем 23 мл), в левой плевральной полости — 78×46×74 мм (объем 138 мл), в полости малого таза 109×95×79 мм (объем 425 мл), в области верхушки сердца имелся слой жидкости до 12 мм. Отмечена гепатоспленомегалия.

Учитывая возобновление лихорадки на фоне проводимой антимикробной терапии (линезолид, меропенем, вориконазол, амикацин), снижение гематологических показателей (лейкоциты $2,05 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $0,44 \times 10^9/\text{л}$), 25.02.2022 решено провести коррекцию противогрибковой терапии: вориконазол отменен, назначен амфотерицин В в дозе 3 мг/кг/сут., начата ингаляционная терапия колестиметатом натрия 2 млн ед/сут. Учитывая высокую вероятность абсцедирования участков кровоизлияний в веществе головного мозга, доза меропенема была увеличена до 120 мг/кг/сутки в виде трех продленных трехчасовых инфузий. Несмотря на это сохранялась лихорадка, сывороточная концентрация СРБ повысилась до 150 мг/л, вследствие чего 27.02.2022 к терапии был добавлен полимиксин В 4 мг/кг/сут. внутривенно в 2 приема, амикацин — отменен.

По данным микробиологических исследований крови из центрального венозного катетера, слизистых, перианального мазка — рост патологической микрофлоры не выявлен. На фоне проводимой терапии сохранялась волнообразная лихорадка с плохим ответом на антипиретическую терапию, при этом концентрация СРБ в крови уменьшилась до 116 мг/л,

общее состояние больной было с положительной динамикой — девочка стала более активной, по данным УЗИ от 28.02.2022 — существенное уменьшение признаков плеврита и перикардита.

Был продолжен диагностический поиск потенциального очага инфекции, Для исключения энцефалита и/или менингита 01.03.2022 проведена люмбальная пункция с последующим цитологическим, бактериологическим и вирусологическим исследованием полученного материала. По данным цитологического исследования ликвора: спинномозговая жидкость бесцветная, прозрачная, примеси крови нет, белок 0,06 г/л, цитоз $4 \text{ кл}/\text{мм}^3$. В препарате, приготовленном с помощью цитоспина, обнаружены немногочисленные лимфоциты и сегментоядерные нейтрофилы. Ликвор исследован с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). ДНК вирусов герпеса 1, 2 и 6-го типов, цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр в ликворе не обнаружена.

Несмотря на проводимую терапию у больной сохранялась лихорадка, при этом содержание в крови провоспалительных маркеров существенно не менялось (СРБ 97 мг/л, прокальцитонин (ПКТ) 0,31 нг/мл), общее состояние больной оставалось стабильным, новых очагов инфекции не было.

По данным КТ органов грудной полости от 04.03.2022 отмечалось увеличение количества жидкости в левой плевральной полости, в полости перикарда увеличился слой жидкости с 1,4 до 1,7 см, произошло разрешение воспалительного процесса в правом легком и язычковых сегментах слева, разрешение правостороннего гидроторакса. По данным УЗИ плевральных полостей, перикарда от 04.03.2022: в левой плевральной полости в задне-базальных отделах 380 мл жидкости, в ней имелись единичные перегородки. В правой плевральной полости — незначительный слой жидкости, в нижних отделах — 3 мм. В полости перикарда — слой жидкости 7–14 мм.

Учитывая положительную динамику течения инфекции в виде снижения концентрации в крови провоспалительных маркеров, положительную динамику по данным КТ органов грудной полости (разрешение воспалительного процесса в правом легком и язычковых сегментах слева, разрешение правостороннего гидроторакса), но сохраняющуюся лихорадку, нарастание гидроторакса слева, гидроперикарда, у ребенка был диагностирован дифференцировочный синдром. С 04.03.2022 начата терапия дексаметазоном из расчета $20 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ внутривенно согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ [12].

В результате проводимого лечения к 06.03.2022 отмечена выраженная положительная динамика в состоянии больной: температура тела нормализовалась, концентрация СРБ снизилась до 18,53 мг/л, ПКТ — менее 0,05 нг/мл, количество жидкости в левой плевральной

полости уменьшилось до 350–400 мл, а спустя еще 2 суток — до 66 мл. Улучшение состояния больной позволило перевести ее 09.03.2022 в отделение онкологии и гематологии № 2. С 09.03.2022 произведена полная редукция антимикробной терапии. С 06.03.2022 начато постепенное снижение дозы дексаметазона в течение 8 дней, и 14.03.2022 дексаметазон был полностью отменен.

По данным КТ органов грудной полости, выполненной 14.03.2022, по сравнению с исследованием от 04.03.2022 правый гемиторакс — без особенностей, левое легкое расправлено полностью, с единичными участками уплотнения в базальных отделах, в левой плевральной полости незначительное количество жидкости слоем 0,8 см, в полости перикарда — незначительное количество жидкости слоем 0,5 см.

Восстановление гематологических показателей произошло к 36 дню от начала химиотерапии (25.03.2022). По данным костномозговой пункции от 25.03.2022, пунктат костного мозга был средноклеточный, полиморфный, бластные клетки составляли 1,4%, количество лимфоцитов — 12,8%, гранулоцитарный росток был уменьшен (52,8%), преобладали зрелые формы; эритроидный росток — сохранен (25,6%), мегакариоциты были в достаточном количестве. Констатирована морфологическая ремиссия.

Проведена повторная МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением 24.03.2022, при которой по сравнению с данными от 21.02.2022 отмечена положительная динамика в виде сокращения в размерах участков кровоизлияний в веществе головного мозга: правой височной доле с выраженным перифокальным отеком вещества височной доли, внутренней капсулы справа, в левой височной доле; в левой теменной доле;

в правой теменной области; левой лобной доле. В режиме DWI сохранялись мелкие участки петехиальных кровоизлияний в веществе больших полушарий. Новые участки ишемии и кровоизлияний не выявлены, смещения срединных структур не было (рис. 2).

Учитывая восстановление гематологических показателей, необходимость соблюдения тайминга противоопухолевого лекарственного лечения, 25.03.2022 принято решение о продолжении терапии по протоколу «ОПЛ 2008» и 25.03.2022 начат этап консолидации: цитарабин 100 мг/м² внутривенно за 1 час каждые 12 ч, всего 14 введений; даунорубин 45 мг/м² внутривенно за 30 мин, всего 3 введения. Произведены спинномозговые пункции с эндолумбальным введением: метотрексат 12 мг, цитарабин 40 мг, преднизолон 10 мг — 25.03.2022, 01.04.2022, 08.04.2022. В ликворе бластные клетки не обнаружены. По результатам костномозговой пункции сохранялась морфологическая ремиссия ОПЛ. С 20.04.2022 начат третий курс химиотерапии (этап интенсификации) в рамках протокола «ОПЛ 2008»: третиноин 25 мг/м²/сут. перорально, в течение 14 дней, цитарабин 3000 мг/м² — внутривенно в течение 3 часов каждые 12 часов, всего 8 введений, даунорубин 30 мг/м² внутривенно в течение 30 мин., всего 3 введения; Произведена спинномозговая пункция с эндолумбальным введением: цитарабин 40 мг, метотрексат 12 мг, преднизолон 10 мг — 20.04.2022. В ликворе бластные клетки не обнаружены.

После химиотерапии инфекционных осложнений не было. Восстановление гематологических показателей произошло к +20 дню от начала химиотерапии. Состояние пациентки было удовлетворительным. Жалоб активных не предъявляла, самочувствие было хорошее. Кожа и видимые слизистые — бледно-розо-



Рисунок 2. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением: А — режим T2, сагиттальная проекция. Участок кровоизлияния в правой височной доле головного мозга с выраженным перифокальным отеком; Б — T2, аксиальная проекция, участок кровоизлияния в правой височной доле головного мозга с выраженным перифокальным отеком; В — режим T2, аксиальная проекция, участок кровоизлияния в правой теменной доле головного мозга

Figure 2. MRI of the brain with intravenous contrast agent: A — T2 regimen, sagittal plane. Part of hemorrhage in right temporal lobe with significant perifocal edema; B — T2 regimen, axial plane. Part of hemorrhage in right temporal lobe with significant perifocal edema; C — T2 regimen, axial plane. Part of hemorrhage in right parietal lobe

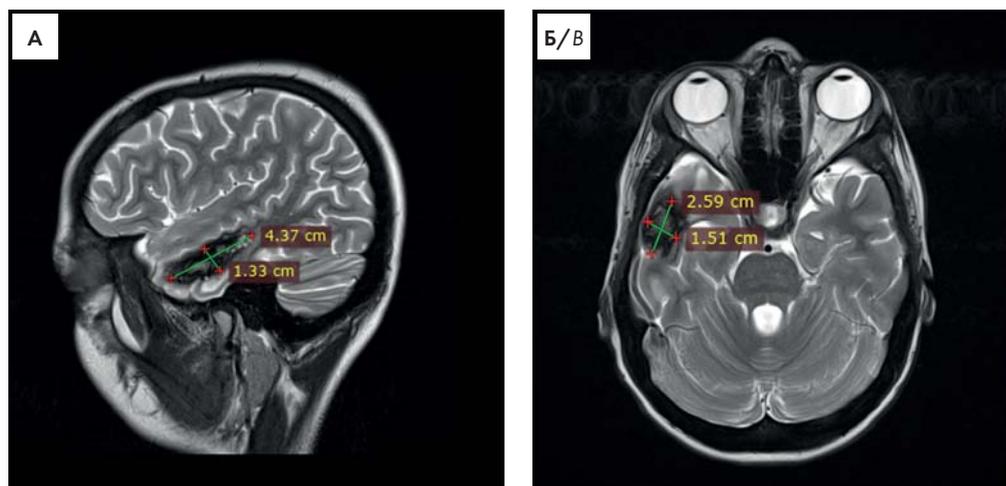


Рисунок 3. МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, режим T2, сагиттальная (А) и аксиальная (Б) проекции — в веществе правой височной доли «старое» кровоизлияние размерами до 4,3×1,9×1,9 см со значительным сокращением перифокального отека

Figure 3. MRI of the brain with intravenous contrast agent, T2 regimen, sagittal (A) and axial (B) planes — in right temporal lobe long-term hemorrhage up to 4,3×1,9×1,9 cm with significant perifocal edema decrease

вые, чистые. В легких дыхание везикулярное, проводилось с обеих сторон, хрипы не выслушивались. Тоны сердца — громкие, ритмичные. Живот — мягкий, безболезненный. Нарушения тазовых функций не было, физиологические отправления — в норме.

Неврологический статус. Сознание ясное, глаза открывала самостоятельно, простые команды и инструкции выполняла, на вопросы отвечала. Рвоты, судорог при осмотре не было. Менингеальные симптомы — ригидность затылочных мышц стала меньше, симптомы Кернига — сомнительные с обеих сторон. Глазные щели S ≥ D, анизокория минимальная, D ≥ S, зрачки 3–4 мм. Отмечалось сходящееся косоглазие обоих глаз, больше слева. Нистагм — горизонтальный при слежении, вызывались конвергенция и аккомодация. Движения глазных яблок были ограничены кнаружи — минимально выводила за среднюю линию левый глаз, правый — минимально не доводила вправо. Фотореакции (прямая и содружественная) — живые, симметричные с двух сторон. Лицо — симметричное в покое, при мимике — легкая асимметрия носогубных складок за счет левой стороны. Язык в полости рта по средней линии. Небные, глоточные рефлексы — живые, симметричные с двух сторон. Речь в динамике стала лучше. Двигательно-рефлекторная сфера: атрофий мышц и контрактур не было. Мышечный тонус рук и ног — с тенденцией к гипотонии справа. Мышечная сила — минимально ниже в проксимальном отделе правой руки и ноги, впечатление о некотором ограничении тыльного сгибания стоп. Сухожильные рефлексы — снижены на руках, D ≥ S, на ногах — резко снижены. Патологические рефлексы — Бабинского сомнительный справа. Чувствительность сохранена. Координаторная сфера: в позе Ромберга была устойчива. Пальце-носовую пробу выполняла удовлетворительно. Походка в динамике с улучшением.

На МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением от 17.05.2022 по сравнению с исследованием от 24.03.2022 отмечена дальнейшая положительная динамика в виде сокращения в размерах участков кровоизлияний в веществе головного мозга: правой височной доле со значительным сокращением перифокального отека вещества; в правой теменной доле. Ранее определявшиеся очаги кровоизлияния трансформировались в кистозные участки: в левой височной доле; левой теменной доле; левой лобной доле, новые участки ишемии и кровоизлияний не выявлены, смещения срединных структур не отмечено (рис. 3).

По данным миелограммы от 13.05.2022 сохранялась морфологическая ремиссия. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* транслокация t(15;17) (q24; q12) не выявлена, и при ПЦР-исследовании костного мозга химерный транскрипт PML-RARα не определялся. По результатам контрольного обследования у больной подтверждена клинико-гематологическая ремиссия, после проведения интенсивной фазы лечения ребенок выписан из отделения химиотерапии гемобластозов № 2 для проведения поддерживающей терапии по месту жительства с 23.05.2022 по 17.02.2024. При осмотре 16.04.2024 признаки правостороннего гемипареза не выражены. По данным контрольных обследований сохранялась клинико-гематологическая и молекулярная ремиссия ОПЛ.

Обсуждение

Геморрагический синдром у больных ОПЛ остается одной из основных причин летальности в период проведения индукции ремиссии, при этом внутричерепные кровоизлияния часто приводят к летальному исходу больных ОПЛ еще до начала терапии третиноином. Помимо геморрагического синдрома угрозу жизни больного могут представлять инфекционные осложнения, развивающиеся в период индукции

ремиссии у больных ОПЛ. Инфекции мочевыводящих путей регистрируются у 63,6% больных ОПЛ, мукозиты — у 54,6%, пневмонии — 27,3% и септицемия — 22,7% [13]. Тактика антибактериальной терапии должна учитывать микробиологический ландшафт стационара и начинаться с антибиотиков широкого спектра действия, а затем при получении микробиологически идентифицированного возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам модифицироваться в этиотропную терапию [14].

Актуальным направлением дальнейшего совершенствования подходов в терапии ОПЛ является снижение токсичности, в связи с чем разрабатываются лечебные подходы, сочетающие третиноин с триоксидом мышьяка. Показано, что подобный подход в лече-

нии взрослых больных позволил достичь общей выживаемости у 100% больных группы низкого риска и у 73% — высокого риска [15].

Больным ОПЛ в первые сутки после установления диагноза абсолютно необходимо выполнение МРТ или КТ головного мозга для исключения внутримозговых кровоизлияний, особенно в случаях ОПЛ, сопровождающихся гиперлейкоцитозом.

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует, что своевременное начало терапии третиноином с последующей химиотерапией на фоне интенсивной сопроводительной терапии и наблюдения смежными специалистами позволило добиться регресса крупного внутримозгового кровоизлияния, а также достичь стойкой клинико-гематологической и молекулярной ремиссии.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого промиелоцитарного лейкоза у детей. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Хачатрян Л.А. и др. 2015. <http://nodgo.org/sites/default/files/35%5E%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B8%CC%86.pdf>
2. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumors: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
3. Полеводова О.А., Галстян Г.М., Троицкая В.В. и др. Нарушения гемостаза у пациентов с впервые диагностированными острыми лейкозами. *Клиническая онкогематология*. 2021; 14(2): 231–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-231-238.
4. Peddi K., Wiggins B., Choudhury O., et al. Intracranial Hemorrhage Secondary to Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Cautionary Tale. *Cureus*. 2022; 14(3): e23252. DOI: 10.7759/cureus.23252.
5. Chen C.Y., Tai C.H., Tsay W., et al. Prediction of fatal intracranial hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*. 2009; 20(6): 1100–4. DOI: 10.1093/annonc/mdn755.
6. Kulkarni U.P., Selvarajan S., Fouzia N.A., et al. Intracranial bleeding in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide based regimens is associated with induction mortality but not with relapse. *Blood Cancer J*. 2023; 13(1): 94. DOI: 10.1038/s41408-023-00873-z.
7. Borowska A., Stelmaszczyk-Emmel A., Pawelec K. Central nervous system haemorrhage causing early death in acute promyelocytic leukaemia. *Cent Eur J Immunol*. 2015; 40(4): 486–8. DOI: 10.5114/cej.2015.56975.
8. Elshazzly M.E., Hammo B., Buhtoiarov I.N. A Case of Subacute Brain Hemorrhage and Disseminated Intravascular Coagulation Secondary to Acute Promyelocytic Leukemia in a Pediatric Patient. *Cureus*. 2019; 13(5): e14922. DOI: 10.7759/cureus.14922.
9. Patatanian E., Thompson D.F. Retinoic acid syndrome: a review. *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33(4): 331–8. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2008.00935.x.
10. Острый промиелоцитарный лейкоз. Клинические рекомендации МЗ РФ. Под ред. В.Г. Савченко, 2014. <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/22.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-opl.pdf>
11. Протокол терапии промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков комбинацией химиотерапии и транс-ретиноевой кислоты с включением

References

1. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in children. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Hachtryan L.A. et al. 2015. (In Russian). <http://nodgo.org/sites/default/files/35%5E%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B8%CC%86.pdf>
2. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumors: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
3. Polevodova O.A., Galstyan G.M., Troitskaya V.V. et al. Hemostasis Disorders in Patients with De Novo Acute Leukemias. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021; 14(2): 231–8 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-231-238.
4. Peddi K., Wiggins B., Choudhury O., et al. Intracranial Hemorrhage Secondary to Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Cautionary Tale. *Cureus*. 2022; 14(3): e23252. DOI: 10.7759/cureus.23252.
5. Chen C.Y., Tai C.H., Tsay W., et al. Prediction of fatal intracranial hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*. 2009; 20(6): 1100–1104. Doi:10.1093/annonc/mdn755.
6. Kulkarni U.P., Selvarajan S., Fouzia N.A., et al. Intracranial bleeding in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide based regimens is associated with induction mortality but not with relapse. *Blood Cancer J*. 2023; 13(1): 94. DOI: 10.1038/s41408-023-00873-z.
7. Borowska A., Stelmaszczyk-Emmel A., Pawelec K. Central nervous system haemorrhage causing early death in acute promyelocytic leukaemia. *Cent Eur J Immunol*. 2015; 40(4): 486–8. DOI: 10.5114/cej.2015.56975.
8. Elshazzly M.E., Hammo B., Buhtoiarov I.N. A Case of Subacute Brain Hemorrhage and Disseminated Intravascular Coagulation Secondary to Acute Promyelocytic Leukemia in a Pediatric Patient. *Cureus*. 2019; 13(5): e14922. DOI: 10.7759/cureus.14922.
9. Patatanian E., Thompson D.F. Retinoic acid syndrome: a review. *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33(4): 331–8. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2008.00935.x.
10. Acute promyelocytic leukaemia. Clinical guideline. Ed. Savchenko V.G. 2014. (In Russian). <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/22.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-opl.pdf>
11. Protocol for the treatment of promyelocytic leukemia in children and adolescents with a combination of chemotherapy and trans-retinoic acid with the inclu-

препаратов триоксида мышьяка. Под ред. Е.В. Самочатовой, 2008. https://npngo.ru/uploads/media_document/383/d11c660e-d437-4aef-a2ffc7cf460a7bbc.pdf

12. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/132_1

13. Никитин Е.Н., Кузяев М.В., Грязева Е.М., Ходырев К.Л. Инфекции индукционного периода химиотерапии у больных острым промиелоцитарным лейкозом. Дневник казанской медицинской школы. 2021; 31(1): 18–22.

14. Ly W.J., Brown E.E., Pedretti Z. et al. Evaluation of early de-escalation of empiric antimicrobial therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia at a large academic medical center. *J Oncol Pharm Pract.* 2023; 29(2): 305–10. DOI: 10.1177/10781552211067776.

15. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Семенова А.А. и др. Риск-адаптированная терапия триоксидом мышьяка в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой больных впервые выявленным острым промиелоцитарным лейкозом. *Гематология и трансфузиология.* 2021; 66(2): 168–91. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191.

Информация об авторах

Горячева Светлана Владимировна, детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: svetunchik95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-9172>

Батманова Наталья Андреевна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Матинян Нуне Вануниевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: n9031990633@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

tion of arsenic trioxide preparations. Ed Samochatova E.V. 2008. (In Russian). https://npngo.ru/uploads/media_document/383/d11c660e-d437-4aef-a2ffc7cf460a7bbc.pdf

12. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/132_1

13. Nikitin E.N., Kzyzaev M.V., Gryazeva E.M., Hodirev K.L. Infections during the induction period of chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia. *Dnevnik Kazanskoy Meditsinskoy Shkoly.* 2021; 31(1): 18–22 (In Russian).

14. Ly W.J., Brown E.E., Pedretti Z. et al. Evaluation of early de-escalation of empiric antimicrobial therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia at a large academic medical center. *J Oncol Pharm Pract.* 2023; 29(2): 305–10. DOI: 10.1177/10781552211067776.

15. Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Semenova A.A. et al. Risk-adapted combined therapy with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid for de novo acute promyelocytic leukaemia. *Gematologiya i Transfusiologiya* 2021; 66(2): 168–91 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191.

Information about the authors

Svetlana V. Goryacheva, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, e-mail: svetunchik95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-9172>

Natalya A. Batmanova*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Timur T. Valiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Nune V. Matinyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Professor of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the FDPO of the Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: n9031990633@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

Кашанина Александра Леонидовна, рентгенолог отделения детской рентгенодиагностики НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: a.kashanina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4870-4012>

Смирнова Дарья Сергеевна, детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: d.smirnova@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 16.04.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Alexandra L. Kashanina, radiologist of the Department of pediatric X-ray diagnostics of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: a.kashanina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4870-4012>

Darya S. Smirnova, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: d.smirnova@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

* **Corresponding author**

Received: 16 Apr 2024

Accepted: 01 Jun 2024