



УДК 616.155.392-0.36.11

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-568-575

**АНАЛИЗ ЗНАЧИМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА
ПРИ ОСТРОЙ ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИИ И НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ****ANALYSIS OF VALUE OF BLOOD-BRAIN BARRIER
OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AND NEUROLEUKEMIA****И.А. Джаныбекова****I.A. Dzhanymbekova**Международный университет Кыргызстана,
Кыргызстан, 720011, г. Бишкек, ул. 7 апреля, д. 4/3International University of Kyrgyzstan,
7 April St. 4/3, Bishkek, Kyrgyzstan, 720011

E-mail: indi.zhan.98@mail.ru

Аннотация

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – важная структура организма, охраняющая центральную нервную систему (ЦНС) от неблагоприятных воздействий и в то же время определяющая стабильный состав спинномозговой жидкости (СМЖ). Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) и нейролейкемия (НЛ) у детей, несмотря на большую встречаемость в популяции, сегодня излечимы. Применявшаяся нами методика исследования ГЭБ и СМЖ оказалась равноценной исследованиям с радиоактивными веществами и нейронспецифическими белками. Различные варианты течения ОЛЛ, НЛ отличались по исследованным показателям (ИП) – (концентрации общего белка, альбумина-А и глобулинов, суммарного α -аминоазота-Ам и отдельных нейроактивных аминокислот (глутаминовой кислоты-ГлуК и глутамина-Глу) в СМЖ и сыворотке (Сыв) крови при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период, ремиссия, костномозговой КМ-рецидив и развившейся НЛ: доклинический (ДНЛ) и клинический варианты (КНЛ) (СТ-ЦНС-3), инициальной нейролейкемии (ИНЛ) у детей (СТ-ЦНС-6), N-ацетилнейраминаовой кислоты (НАНК) в СМЖ во все вышеуказанные периоды. На основании определения концентрационных градиентов (К) СМЖ/Сыв для А, суммарного α -Ам, ГлуК и Глу в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС -3, СТ-ЦНС-6) у детей встречаемость НЛ составила только 2.4 % (лишь единичные случаи). В нашем исследовании лечение может быть обозначено как российский модифицированный протокол (РМП). ТПТ – 3-х компонентная интратекальная терапия показала лучшие исходы. НАНК СМЖ показательна и надежна для ранней диагностики НЛ – не только ИНЛ, но, возможно, и оккультной ОНЛ. ГЭБ, по данным этого исследования, показал диагностическую значимость: при развитии НЛ происходят процессы интратекального синтеза, также можно дифференцировать реактивный плеоцитоз (Ц) от бластного, также может быть несоответствие малого Ц высоким ИП и высокого Ц низким ИП, что, скорее всего, говорит об активности НЛ процесса, степени нейротоксичности, эффективности сопроводительной терапии, прогностической значимости ИП.

Abstract

Blood-brain barrier (BBB) – important structure of organism, defending CNS from unpleasant acts and determine the stable compound of CSF. High rate of ALL and NL in population and letal outcomes may be curable today. Showmethod's of investigation of blood-brain barrier and cerebrospinal fluid (CSF) as radioactive nuclide and neurospecific protein's research. Various types of clinical NL had different values of this research parameters - RP – biochemical (BCP) (protein, albumin, globulines, aminonitrogen, neuroactiveaminoacids – glutamic acid, glutamine in cerebrospinal fluid and serum (S) of blood). During ALL (status CNS-1): acute period, remission, recurrence and CNS leukemia (NL): preclinical and clinical variants of NL (CNS-3), initial NL in children (CNS-6). Concentration's gradients CSF/S for albumin,

aminonitrogen, glutamic acid, glutamine in ALL, NL were determine. Cytosis is not good for all cases NL. NL met only 2.4 %. Treatment of this research may be indicating as RM-P – Russian modified Protocol. Determining of cytosis (C), and blast C, and with single blasts, not always were evidence for clinics and prognosis. Pt therapy RMP as pilot project more improving results of survival, therefore of high dose's complications during treatment, CSF's INL, preclinical NL normalizing fastly. Intrathecal therapy with 3 components (TIT) showed best outcomes. NANA CSF – showing and reliable marker for early diagnostics of NL, not only INL, but may be occult NL (ONL). Intrathecal therapy with 3 components (TIT) showed best outcomes. BBB of this investigation show diagnostic value: in development of NL of processes of intrathecal synthesis (ITS), may be differentiationsigm of reactive pleiC from blast's C, may be low C with high BCP. high C with low BCP, therefore, indicate activity of NL's processes, degree of neurotoxicity, effect of accompany's therapy, prognostic value.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, спинномозговая жидкость, острая лимфобластная лейкемия, нейролейкемия, дети.

Keywords: blood-brain barrier, cerebrospinal fluid, acute lymphoblastic leukemia, neuroleukemia, children.

Введение

Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) на сегодня представляет 25 % среди всех опухолей и 75 % всех детских гемобластозов, являясь самой частой онкопатологией с высокой летальностью у детей [Румянцев, 2015]. 30–40 случаев на 1 млн. населения в год – популяционная частота ОЛЛ у детей сейчас. [Румянцева, 2011]

С учетом влияния современных экологических факторов популяционная встречаемость не уменьшается.

Современное протокольное (Пт) лечение позволило добиться высоких результатов выживаемости, (85 %). Ключевая значимость оккультной нейролейкемии (ОНЛ) у детей позволила по другому посмотреть на патогенез ОЛЛ, а НЛ рассматривать не как эпизодические случаи, а как важное звено патофизиологического генеза ОЛЛ, и усовершенствовать профилактические и лечебные подходы к НЛ, которая, как считается, может стать триггером любых рецидивов. Так как НЛ, как общепризнано сегодня, имеется у каждого пациента с начала заболевания, обуславливая развитие рецидивов как ОЛЛ, так и НЛ, то рассматриваются риск-фактор, группы риска, риски рецидивов ОЛЛ и НЛ, кумулятивные риски, в том числе и для нейрорецидивов [Shrappe, 2004, Рогачева, 2007]. Профилактическая и лечебная интенсификация интратекального (ИТ) введения 3-мя препаратами (ТИТ-ТИТ) в остром периоде, консолидации в период 1 года терапии позволяет не применять в большем количестве случаев краниальное облучение, имеющее серьезные неблагоприятные последствия для детского организма. Острый период и консолидация оказались слабым звеном в плане предпосылок для развития ОЛЛ- и НЛ- рецидивов.

80 % выживаемость детей в России стала возможной благодаря применению российских Пт ALL-MB-2002, 2008 и др. в последние десятилетия. Дальнейшие исследования, анализ прогностических факторов (ПФ) позволили выявить подгруппы внутри основных групп риска. ИНЛ на основе метаанализа стал одним из основных ПФ риска на сегодня [Karachunsiyetal., 2015].

Таким образом, для качественной интенсификации профилактики, лечения и повышения выживаемости детей, возможно, нужны дополнительные мини-стратификационные критерии (максимальные, минимальные), в том числе и СМЖ, которые, возможно, определяются состоянием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Цель исследования – изучение и оценка коэффициентов проницаемости (КПГЭБ), состояния ГЭБ, состава спинномозговой жидкости (СМЖ), обмена мозга, предикторов нарушения нервной ткани при ОЛЛ и НЛ у детей в динамике ОЛЛ и определение их диагностической и прогностической значимости при НЛ.

Задачи исследования:

1. Изучить биохимические (БХ) концентрации общего белка (ОБ), альбумина (А) и глобулинов (Г), суммарного α -аминоазота (Ам) и отдельных нейроактивных аминокислот (глутаминовой кислоты-ГлуК и глутамин-Глу) в СМЖ и сыворотке (Сыв) крови при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период (ОП), ремиссия (Рем), костномозговой рецидив (КМР) и развившейся НЛ: доклинический (ДНЛ) и клинический (КНЛ) варианты НЛ (СТ-ЦНС-3), (ИНЛ) инициальной НЛ у детей (СТ-ЦНС-6), а также максимальные (max) и минимальные (min) колебания исследованных показателей (ИП).

2. На основании определения концентрационных градиентов (К) СМЖ/ Сыв для А, суммарного α -Ам, ГлуК и Глу в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1: ОП, Рм, Рц) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС -3: ДНЛ, КНЛ, СТ-ЦНС-6: ИНЛ) у детей:

- оценить проницаемость ГЭБ на протяжении ОЛЛ, НЛ с учетом max и min величин;
- оценить динамику проницаемости ГЭБ в различные периоды ОЛЛ и при осложнении НЛ у пациентов с НЛ с исходом в ремиссию (ИР), с затяжным течением (ЗТ) НЛ, с летальным исходом (ЛИ) НЛ. Оценить значимость этих показателей в ранней диагностике и прогнозе НЛ с учетом максимальных и минимальных величин;

- проанализировать концентрации исследованных показателей при различных течениях ОЛЛ, вариантах и течениях НЛ с учетом max и min величин;

- оценить концентрации исследованных показателей при различных цитозах НЛ и различных видах терапии ОЛЛ (Пт и стандартной), эффективность интратекальной терапии (ИТТ), процессы интратекального синтеза (ИТС).

3. Сравнить и оценить степень специфического процесса в ЦНС при ОЛЛ и НЛ в динамике заболевания по определявшимся биохимическим исследованным показателям СМЖ с учетом max и min величин.

4. Изучить и определить возможные границы СМЖ-параметров для оценки состояния ремиссии при ОЛЛ и НЛ в динамике заболевания с учетом max и min величин.

5. Сравнить и оценить применяющуюся методику исследования ГЭБ и СМЖ с исследованиями, использующими радиоактивные элементы и различные нейронспецифические белки (НСБ), ферменты.

6. Оценить стратификацию на группы риска, согласно использованному в данном исследовании российскому модифицированному протоколу (РМП), а также международным оригинальным протоколам, и необходимость и возможность проведения текущей мини-стратификации, скрининг-теста по данным СМЖ и ГЭБ по данной панели маркеров.

Материалы и методы исследования

В процессе представленной работы нами пролечены, обследованы, проанализированы 103 пациента с ОЛЛ и НЛ в возрасте от 3 до 18 лет, которым проведен российский модифицированный протокол (РМП), согласно международным оригинальным Пт (BFM и др.) и стандартные курсы полихимиотерапии (СПХТ) в НЦЗД РАМН. Согласие родителей (опекунов) пациента на лечение в клинике и на настоящее исследование получено.

В качестве групп сравнения были выбраны пациенты с ремиссией ОЛЛ и НЛ. В процессе наблюдения дети переходили из одной группы в другие по мере протекания заболевания. НЛ наблюдалась нами с разделением по вариантам: ИНЛ, ДНЛ, КНЛ. Пациенты на РМП-лечении были распределены на три группы риска: 1 – стандартного риска (SRG), 2 – промежуточного риска (ImRG) и 3 – высокого риска (HRG) и по статусу ЦНС: ЦНС-1 (острый период, ремиссия, костномозговой рецидив), ЦНС-3 (доклинический НЛ, клинический НЛ), ЦНС-6 (ИНЛ) у детей согласно критериям РМП и международных оригинальных Пт.

Биохимические (БХ) методы исследования. Были изучены концентрации (Кц) общего белка (ОБ), альбумина (А), глобулинов (Гб), α -аминоазота (α -Ам), глутаминовой кислоты (ГлуК) и глутамин (Глу) в СМЖ и сыворотке (Сыв) крови, N-ацетилнейраминовой

кислоты (НАНК) в СМЖ. Проницаемость ГЭБ оценивалась нами на основании вычисления концентрационных градиентов (К) СМЖ/ Сыв для А (КА), К α -Ам, КГлуК и КГлу. Реактивы использовались фирмы Berhinger (ФРГ), Sigma (США). Определения проведены на спектрофотометре «Atom» (Швеция), СФ-15а (Россия).

СМЖ брали у больных во время проведения контрольных люмбальных пункций (ЛП), одновременно интратекально вводили препараты (1-метотрексат-МТХ или в сочетании 2-МТХ и цитозин-арабинозид- ага-С, или 3-МТХ, ага-С, преднизолон-ПРЕД/дексаметазон-ДЕХА) с профилактической и лечебной целью. Венозную кровь брали натощак в день проведения ЛП из крупных магистральных сосудов или из катетера в подключичной вене перед введением препаратов.

Все определения проводились, как минимум, в трех параллельных пробах, а средние значения были использованы для статистической обработки результатов. Определение каждого БХ показателя проведено в динамике заболевания: в разные периоды ОЛЛ – от 1 до 5 раз, при осложнении ОЛЛ НЛ – от 1 до 12 раз (1 621 образец СМЖ, 834 образец Сыв – всего 2 455 образца).

Оценка всех полученных результатов проведена в сравнении с группой детей с ОЛЛ, находящихся в ремиссии (53 ребенка), а также с нормативами, принятыми в литературе, для здоровых детей. При проведении каждой серии исследований использованы контрольные сыворотки (PrecinormS, PrecinormG, PrecinormU – Berhinger, ФРГ). Все результаты обработаны статистически на компьютере пакетом программ «Statistica».

Результаты и их обсуждение

Средние величины исследованных показателей СМЖ

В данной работе все исследованные показатели оказались повышенными во все периоды ОЛЛ, НЛ. Ремиссия ОЛЛ была принята как группа контроля, т.к. значения в этой группе оказались наименьшими по сравнению со всеми другими группами детей. Однако ремиссионная (Рем) группа оказалась неоднородной. Так, были дети с более повышенными величинами ИП, несмотря на состояние полной продолжающейся Рем, и более интересными для исследования оказались дети с более продолжительной Рем – более 3-5-12 лет. У них увеличение белковых ИП, особенно ОБ, наблюдалось с удлинением Рем (чем длиннее, тем больше). Предполагаем, что такие изменения связаны с раздражением мозговых оболочек применяемыми препаратами.

В связи с тем, что одной из основных задач работы являлась оценка ГЭБ, для получения дополнительной характеристики состояния его проницаемости было предпринято вычисление коэффициентов линейной корреляции между концентрацией белков и аминокислот в СМЖ и их концентрации в сыворотке крови. Мы исходили из того, что наличие выраженной линейной положительной корреляции будет характеризовать зависимость концентрации вещества в СМЖ от его содержания в сыворотке крови, что свидетельствовало бы о попадании вещества из крови в ЦСЖ путем пассивной диффузии. Подобная зависимость характерна для незрелого ГЭБ или его повреждения, которое может способствовать повышению проницаемости барьера.

Наиболее высокие коэффициенты СМЖ/ сыворотка крови для аминокислот и белков были присущи ДНЛ. Достоверно значимые результаты были получены лишь для белков в периоде ремиссии ДНЛ ($r=0.66$, $p<0.05$), тем не менее мы можем говорить о выраженной тенденции к взаимосвязи концентрации ОБ, Альб и α -Ам в СМЖ и сыворотке крови в остром и подостром периодах ДНЛ. Так, в остром и подостром периодах для белка коэффициент корреляции составил 0.66 и 0.45 соответственно, для Альб – 0.74 и 0.51, для α -Ам 0.63 и 0.82 соответственно. Выраженная, но не достоверная линейная зависимость найдена для α -Ам в период ремиссии КНЛ ($r=0.79$). Анализ корреляционной зависимости в различные периоды ОЛЛ показывает как меняется зависимость концентрации Альб в СМЖ от его

содержания в крови. Эта зависимость минимальна в период ремиссии ОЛЛ ($r=0.12$), возрастает в остром периоде ($r=0.24$) и при возникновении рецидива ОЛЛ ($r=0.49$).

Следовательно, приведенные данные свидетельствуют, что выраженная линейная зависимость содержания белков и аминокислот в СМЖ от их концентрации в крови при ОЛЛ без осложнения НЛ отсутствует, что может говорить о сохранности ГЭБ в эти периоды заболевания. Наличие выраженной зависимости рассматриваемых показателей при ДНЛ подтверждает полученные нами ранее данные о повышении проницаемости ГЭБ в этом периоде заболевания.

Таким образом, исследованные параметры белкового обмена ЦСЖ и индексы проницаемости Альб и α -Ам оказались различными в каждый из периодов ОЛЛ у детей.

При обнаружении повышенных концентраций некоторых БХ веществ в СМЖ можно думать об «открытости» ГЭБ в некоторые периоды, которая происходит волнообразно, и об интраклеточном синтезе (ИТС). ИТС чаще всего нарастает в начале заболевания. При адекватности лечения он купируется. ИТС – микропроцесс, который улавливается БХ методами. В литературе предлагаются различные вещества для выявления ИТС. В данной работе использованы НАНК СМЖ и предполагается, что IgG может дополнять НАНК в дифференциально-диагностических случаях, что, однако, требует проведения дальнейших исследований.

Максимальные (max.) величины исследованных показателей СМЖ

Максимальная (max.) концентрация общего белка СМЖ в ремиссии ОЛЛ была 0.74 г/л (увеличение относительно верхней границы нормы на 164.4 %), в остром периоде (ОП) ОЛЛ – 0.49 г/л (на 108.9 %), при костномозговом рецидиве ОЛЛ – 0.77 г/л (на 171.1 %), при ДНЛ в остром периоде – 2.8 г/л (на 622.2 %), в подостром периоде (ПОП) ДНЛ – 0.73 г/л (на 162.2 %), в период ремиссии ДНЛ – 0.62 г/л (на 137.8 %), КНЛ ОП – 2.7 г/л (на 600 %), КНЛ ПОП – 1.26 г/л (на 280 %), КНЛ Р – 0.62 г/л (на 137.8 %), ИНЛ ОП – 4.36 г/л (на 968.9 %), ИНЛ ПОП – 1.35 г/л (на 300 %), ИНЛ Р – 2.2 г/л (на 488.9 %), превышая нормативы и контрольные значения на 622 % при ДНЛ и до 968.9 % при ИНЛ.

Max. величины общего белка СМЖ имели 3 основных пика – ДНЛ: ОП – 2.8 (622.2 %), КНЛ: ОП – 2.7 (600 %), ИНЛ: ОП – 4.36 (968.9 %).

Основными четырьмя пиками в повышении альбумина СМЖ оказались в ОП КНЛ – 2.7 (увеличен на 771.4 %), ОП ИНЛ – 3.28 (↑ на 937.1 %), ПОП ИНЛ – 0.95 (↑ на 271.4 %), Р ИНЛ – 1.46 (↑ на 417.1 %).

Max. величины глобулинов СМЖ имели 8 пиков – ОЛЛ: Рем – ↑ 225 %, КМР – ↑ 160-280 %, ДНЛ: ОП – ↑ 160 %, ДНЛ: Рем – ↑ 115-155 %, КНЛ: ОП – ↑ 155-200 %, КНЛ: ПОП – ↑ 150 %, ИНЛ: ОП – ↑ 280 %, ИНЛ: ПОП – ↑ 350 %.

Max. величины Ам СМЖ имели 9 пиков – ОЛЛ: Рем – ↑ 223.2 %, ОЛЛ: ОП – ↑ 279 %, КМР – ↑ 297.7 %, ДНЛ: ОП – ↑ 237.2 %, Рем – ↑ 274.4 %, КНЛ: ОП – ↑ 325.6 %, КНЛ: Рем – ↑ 241.9 %, ИНЛ: ОП – ↑ 280.4 %, ИНЛ: Рем – ↑ 275.8 %.

Самая высокая величина Ам была при КНЛ: ОП (как правило, КНЛ – предиктор КМР). Увеличение Ам в Рем ДНЛ, КНЛ, возможно, является предиктором развития общего рецидива.

Max. величина ГлуК СМЖ имела 5 пиков – ОЛЛ: Рем – ↑ 280.5 %, КМР – ↑ 205.7 %, ДНЛ: ОП – ↑ 311.6 %, ДНЛ: Рем – ↑ 235.3 %, КНЛ: ОП – ↑ 186.9 %. Самая высокая величина Ам была при ДНЛ: ОП, ОЛЛ: Рем (возможно как признак КМР).

Max. величины Глу СМЖ имели 4 пика – ОЛЛ: Рем – ↑ 176.2 %, ОЛЛ: ОП – ↑ 176.3 %, КМР – ↑ 135.5 % (все ОЛЛ), ДНЛ: ОП – ↑ 155.9 %.

Max. величины НАНК СМЖ имели 12 пиков – все периоды.

Наиболее показательным индикатором оказалась НАНК СМЖ: в Рем ОЛЛ – концентрация 46.0 мг/л (увеличение относительно 1) средней величины Рем ОЛЛ – ↑ на 145.6 %, 2) max. норматива ↑ на 232.3 %) при max. Ц 5 клеток/мм³, в ОП ОЛЛ – 66.0 (1) ↑

на 208.9 %, 2) ↑ на 333.3 %) при max. Ц 5, КМР – 84.0 (1) 265.8 %, 2) 424.2 %) при max. Ц 7, ДНЛ ОП – 78.0 (1) 246.8 %, 2) 393.9 %) при max. Ц 318, ПОП – 60.0 (1) 189.9 %, 2) 303 %) при max. Ц 137, Рем – 82.0 (1) 259.5 %, 2) 414.1 %) при max. Ц 23, КНЛ ОП – 180.0 (1) 569.6 %, 2) 909.1 %) при max. Ц 672, ПОП – 100.0 (1) 316.5 %, 2) 505 %) при max. Ц 158, Рем – 121.8 (1) 385.4 %, 2) 615.1 %) при max. Ц 13, ИНЛ ОП – 180.0 (1) 569.6 %, 2) 909.1 %) при max. Ц 26, ПОП – 85.2 (1) 269.6 %, 2) 430.3 %) при max. Ц 10, Рем – 98.0 (1) 310 %, 2) 494.9 %) при max. Ц 8.

Таким образом, max. пики имели: общий белок – 3, альбумин – 4, Глу - 4, ГлуК – 5, глобулины – 8, Ам – 9, НАНК – 12.

Минимальные (min.) величины исследованных показателей СМЖ

Min. величины общего белка СМЖ имели 2 пика – ИНЛ: ПОП, КНЛ: ОП, уменьшение имели 3 пика – ОЛЛ: ОП, ИНЛ: Рем, ДНЛ: ПОП.

Min. величины альбумина СМЖ имел 1 пик – КНЛ: ОП, уменьшение имели 2 пика – ОЛЛ: ОП, ИНЛ: Рем.

Min. величины глобулинов СМЖ имело 3 пика – КМР, ДНЛ: Рем, КНЛ: ОП, уменьшение имело 7 пиков – ОЛЛ: ОП, ДНЛ: ПОП, КНЛ: ПОП, КНЛ: Рем, ИНЛ: ОП, ИНЛ: ПОП, ИНЛ: Рем.

Min. величины Ам СМЖ во все периоды ОЛЛ, НЛ были в норме.

Min. величины ГлуК СМЖ во все периоды ОЛЛ, НЛ были в норме.

КНЛ: ПОП – самый высокий из min. величин ГлуК СМЖ, т.е. возбуждение может преобладать над торможением.

Min. величины Глу СМЖ во все периоды ОЛЛ, НЛ были в норме.

ОП, ПОП НЛ – достаточно серьезные состояния по Глу СМЖ. ОП-ДНЛ – самая высокая min. норма Глу СМЖ, которая говорит о напряженности Глу обмена при ДНЛ, когда нет неврологической клиники.

Min. величины НАНК СМЖ оказались повышенными во все периоды ОЛЛ, НЛ. Самая высокая min. НАНК СМЖ оказалась в ОП-ИНЛ (1) (повышена выше мин. нормы на 3 096.3 %), затем следовал ПОП-ДНЛ (2) (↑ на 814.8 %), (3) ПОП-ИНЛ (↑ на 803.7 %), (4) Рем-КНЛ (↑ на 776 %), (5) Рем-ИНЛ (↑ на 666.7 %), (6) ОП-КНЛ (↑ на 577.8 %), (7) КМР (↑ на 548.1 %), (8) ПОП-КНЛ (↑ на 422.2 %), (9) ОП-ДНЛ (↑ на 407.4 %), (10) ОП-ОЛЛ (↑ на 363.0 %), (11) Рем-ОЛЛ (↑ на 235.2 %), (12) Рем-ДНЛ (↑ на 148.1 %).

Самая высокая min. величина НАНК была при ИНЛ: ОП (↑ 3 096.3 %), ДНЛ: ПОП (↑ 814.8 %), ИНЛ: ПОП (↑ на 803.7 %), КНЛ: Рем (↑ 776 %), ИНЛ: Рем (↑ 666.7 %), КНЛ: ОП (↑ 577.8 %), КМР (↑ 548.1 %), КНЛ: ПОП (↑ 422.2 %), ДНЛ: ОП (↑ 407.4 %), ОЛЛ: ОП (↑ 363.0 %), ОЛЛ: Рем (↑ 235.2 %), ДНЛ: Рем (↑ 148.1 %).

Min. НАНК имело 12 пиков. Min. концентрационные градиенты ГЭБ у наблюдаемых детей были на верхней границе нормы как у недоношенных новорожденных.

Резервуар Оммаля при терапии НЛ – очень сложный нейрохирургический метод лечения для пациентов. Может быть, нано-профилактика НЛ и нано-лечение НЛ станут новыми перспективными и высокоэффективными подходами в терапии НЛ.

ГЭБ – достаточно надежная филогенетически физиологическая структура в организме, которая обладает природно обусловленными репаративными свойствами и самостоятельно может восстанавливаться при различных воздействиях. При нарастании проницаемости ГЭБ, конечно, прогноз неблагоприятный, но, возможно, обратимый, т.к. ГЭБ может восстанавливаться после значительных неблагоприятных воздействий (вирусных, бактериальных, травматических и др.). В экспериментальных исследованиях показано, что ГЭБ разрушается только через несколько часов после смерти [Mahmoud et al., 1983; Rautonen 1988; Annesley, Brown, 2015].

Вероятно, при «открытости» ГЭБ лечение может быть дополнено средствами, стабилизирующими, восстанавливающими ГЭБ и улучшающими общее, мозговое кровообращение, микроциркуляцию и метаболизм головного мозга и нервной ткани. Возможно, наночастицы нанотехнологий смогут улучшить проницаемость лекарственных веществ через ГЭБ, позволят применять наименьшие их концентрации, снизить число рекомендуемых люмбальных пункций и таким образом уменьшить количество таких осложнений как нейротоксичность, склерозирование мозговых оболочек и места люмбальных пункций, иммунодепрессию ЦНС и, соответственно, риск инфекций ЦНС, которые могут быть триггерными факторами лейкоэнцефалитов, менингитов, вторичных опухолей головного мозга [Saletta et al., 2014; Raetz et al., 2011, Pulsipher et al., 2014]. Таргетная терапия новыми усовершенствованными противовирусными препаратами может оказать более качественное лечебное и профилактическое воздействие на течение заболевания [Шугарева, Бойченко, 2012; Mahoney et al., 1984; Asami et al., 1986].

Max. величина ОБ не всегда была повышена за счет А, а значит они увеличивались и за счет других белковых соединений.

Наиболее показательным индикатором оказалась НАНК СМЖ. Max. величины Г и НАНК СМЖ не совпадают, поэтому можно предположить, что НАНК СМЖ увеличивается не всегда за счет ОБ, Г, а за счет других соединений. Таким образом, можно предположить, что НАНК СМЖ – независимый предиктор НЛ при ОЛЛ и, скорее всего, даже более надежный, чем IgG.

Min. величины НАНК СМЖ могут косвенно отображать лейкоэмический процесс ЦНС, поэтому, вероятно, можно говорить о диссеминированном этапе специфического процесса уже с дебюта ОЛЛ или об оккультной НЛ.

Список литературы

References

1. Румянцев А.Г. 2015. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2: 5-15.
Romiantsev A.G. 2015. Evolucia lechenia ostrogo lymfoblastnogo leikoza u detei: empiricheskie, biologicheskie i organizacionnie aspekti. [Evolution treatment acute lymphoblastic leukemia in children; empiric, biological and organization's aspects]. Voprosi gematologii/oncologii i immunologii v pediatrii, 2: 5-15. (in Russian)
2. Румянцев А.Г. 2017. Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2: 62-74.
Romiantsev A.G. 2017. Perspektivi targetnoi terapii ostrogo leikoza u detei [Perspective of target therapy acute leukemia in children]. Voprosi gematologii/oncologii i immunologii v pediatrii, 2: 62-74. (in Russian)
3. Румянцева Ю.В. 2011. Риск-адаптированная терапия острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков в исследовании ALL-MB-2002: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.
Romiantseva J.V. 2011. Risk-adaptirovannaya terapia ostrogo lymfoblastnogo leikoza u detei i podrostkov v issledovanii ALL-MB-2002: avtoref. Diss. dokt. med. Nauk. M.; [Risk-adapting therapy acute lymphoblastic leukemia in children and teenagers in research ALL-MB-2002] Abstract. Dis. doctor of medical sciences. Moscow, 44. (in Russian)
4. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Румянцев А.Г. 2011. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2: 15-32.
5. Karachunsiy A., Romiantseva J., Romiantsev A.G. 2011. Evolucia lechenia ostrogo lymfoblastnogo leikoza u detei: Kriticheskoe ispolzovanie mirovogo opita v Rossii [Evolution treatment acute lymphoblastic leukemia in children: Critic Use of world experience in Russia]. Voprosi gematologii/oncologii i immunologii v pediatrii, 2: 15-32. (in Russian)
6. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., фон Штакельберг А. 2016. Анти CD-19 моноклональные антитела при острой лимфобластной лейкемии у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии, 3 (4): 60-72.

- Karachunsiy A., Romiantseva J., fon Shtakelberg. 2016. Anti CD-19 monoklonalnie antitela pri ostroi lymfoblastnoi leukemii u detei. [Anti CD-19 monoclonal antibodies during acute lymphoblastic leukemia in children]. *Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*, 3 (4): 60-72. (in Russian)
7. Шугарева Л.М., Бойченко Э.Г. 2012. Неврологические осложнения у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2 (112): 80-84.
- Schugareva L.M., Boichenko A.G. 2012. Nevrologicheskie oslojnenia u detei s ostrim ymfoblastnim leukozom. [Neurology complications in children with acute lymphoblastic leukemia] *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova. M.; 2012. 2 (112): 80-84. (in Russian)*
8. Asami T., Tanaka A., Asami K., Sakai K. 1986. Use of cerebrospinal fluid sialic acid to diagnose and monitor CNS leukemia. *Acta med. et biol.*, 34 (3): 85-92.
9. Crivii S.M., Neamty S., Bocsan G. 1989. Neuroimmunitary profile estimation in cerebrospinal fluid and its importance in childhood acute lymphoblastic leukemia//*Arch. Geschwulstforsch.*, 59 (3): 199-204.
10. Karachunsiy A., Romiantseva J., Lagoiko S., Buhner C., Tallen G., Aleinikova O. 2015. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB-2002. *Leukemia*. 10 (1038): 63-66.
11. Marra R., Pagano L., Storti S. 1987. Cerebrospinal fluid protein findings during prophylaxis and treatment of neuromeningitis in leukemic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 47:765-769.
12. Magennis H., Markey G., Alexander Hd., Morris T. 1983. Leukemic/lymphoma cells in cerebrospinal fluid. *J ClinPathol.*, 36 (5): 606.
13. Mahoney D.H.Jr., Mahmoud H., Rivera G., Hancock M. 1984. Elevated myelin basic protein levels in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.*, 2 (1):58-61.
14. Mahmoud H., Rivera G., Hancock M.L., Krance R.A., Kun L.E., Behm F.G., Ribeiro R.C., Sandlund J.T., Crist W.M. and Pui C.H. 1993. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 329: 314-319.
15. Rautonen J. 1988. Elevated cerebrospinal fluid leukocyte count and protein concentration at diagnosis: independent risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blut*, (1ss) 56 (6): 265-268.
16. Saletta F., Wadham C., Ziegler D.S., Marshall G.M., Haber M., Mc Cowade G., Norris MD; Byrne JA. 2014. Molecular profiling of childhood cancer: Biomarkers and novel therapies. *BBA clinical*. 1: 59-77.
17. Annesley C.E., Brown P. 2015. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia. *Ther Adv Hematol*. 6 (2): 61-79.
18. Pulsipher M., Langholz B., Wall D., Schultz K.R., Bunin N., Carroll W.L., Raetz E, Gardner S, Gastier-Foster J.M., Howrie D., Goyal R.K., Douglas J.G., Borowitz M., Barnes Y., Teachey D.T., Taylor C., Grupp S.A. 2014. The addition of sirolimus to tacrolimus\methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group\Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial, *Blood*, 124: 2017-25.
19. Raetz E., Cairi M., Borowitz M., Lu X., Devidas M., Reid J. 2011. Re-induction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children, adolescents and young adults: results from Children's Oncology Group (COG) study ADVL04P2, *Blood*, 118 (21): 573.