

ЛЕКЦИЯ

УДК 616.155.392.2-085.277.3]-06:616.61-008.64-07

КЛИНИКО-ИНТРАСКОПИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

^{1,2}Л. М. Щугарева, ¹А. С. Иова, ²О. В. Иванова, ²Э. Г. Бойченко, ²И. А. Гарбузова,
^{1,3}И. О. Величко, ^{1,3}Т. А. Хуторная, ³Н. В. Станчева, ³С. Н. Бондаренко, ³Л. С. Зубаровская

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

²Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

³Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой Первого
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

CLINICAL-IMAGING RECONCILIATIONS IN CHILDREN WITH NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF ACUTE LEUKEMIA

^{1,2}L. M. Schugareva, ¹A. S. Iova, ²O. V. Ivanova, ²E. G. Boychenko, ²I. A. Garbuzova,
^{1,3}I. O. Velichko, ^{1,3}T. A. Hutornaya, ³N. V. Stancheva, ³S. N. Bondarenko, ³L. S. Zubarovskaya

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

²Children City Hospital № 1, St.-Petersburg, Russia

³Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation of Pavlov First
Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

При острой лейкемии (ОЛ) центральная нервная система (ЦНС) является зоной повышенного внимания как в отношении поражения лейкемическим процессом, так и в плане развития осложнений при лечении. Дифференцированное использование современных методов нейровизуализации позволяет своевременно диагностировать патологические изменения в ЦНС.

Ключевые слова: острая лейкемия, дети, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, центральная нервная система, нейролейкемия, осложнения, нейровизуализация.

In acute leukemia (AL), central nervous system (CNS) is an area of increasing attention both in terms of lesion leukemic process, and in terms of the development of complications of treatment. Differentiated use of modern neuroimaging techniques allows to diagnose pathological changes in the CNS.

Key words: acute leukemia, children with acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, central nervous system, neuroleukemia, complications, neuroimaging.

Введение. Заболеваемость ОЛ характеризуется географическими различиями и колеблется в диапазоне 2,5–4,7 на 100 000 детского населения [4]. На долю острой лейкемии (ОЛ) приходится около 35% в структуре злокачественных опухолей у детей до 15 лет, из них острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет до 80%, а острый миелобластный (ОМЛ) — 15% случаев [1–3]. При ОЛЛ дети дошкольного раннего возраста преобладают среди общего числа 70–75% заболевших, у 20–25% детей заболевание диагностируется в возрасте старше 10 лет, у 1–2% заболевание развивается до 1 года [4–6]. Осложнения со стороны ЦНС при ОЛ у де-

тей подразделяются на связанные с основным заболеванием и ассоциированные с лечением. Частота осложнений со стороны ЦНС при лечении ОЛ колеблется от 5–30%, в зависимости от фазы и интенсивности ХТ, объема опухолевой массы и пр. [11–15]. Рецидив ОЛ развивается у 2–10% больных [16, 18]. По данным статистики, пятилетняя бессобытийная выживаемость у детей группы стандартного риска с ОЛ достигает 85% [6–8]. Клиническая картина ОЛ вариабельна и зависит от биологического варианта заболевания, возраста и исходных факторов неблагоприятного прогноза. Вовлечение ЦНС на субклиническом уровне имеет

место у всех пациентов с ОЛ, поэтому профилактическая терапия ЦНС является интегральной частью всех лечебных протоколов [9, 10].

I. Неврологические осложнения в структуре основного заболевания

1. Нейролейкемия. Под нейролейкемией (НЛ) понимают инфильтрацию бластами мозговых оболочек, корешков нервов, вещества мозга [6, 16]. Наиболее часто при НЛ выявляют поражение мозговых оболочек; вероятно вовлечение паренхимы — гемисфер мозга, ствола, мозжечка, спинного мозга, корешков черепных нервов, что на КТ/МРТ имеет характеристики церебральных метастазов [4]. Частота вовлечения ЦНС при ОЛ колеблется от 5 до 30% [5, 6, 14–17]. При ОЛЛ рецидив чаще возникает в костном мозге, при этом частота вовлечения ЦНС не превышает 5–6% [18, 19]. Сочетанные рецидивы в среднем составляют 10–14% [7, 20]. Изолированным ЦНС-рецидивом при ОЛЛ считают выявление более чем 5 клеток (для острого миелобластного лейкоза более 10 клеток) в 1 мкл ликвора, морфологически однозначно идентифицируемых как бласты, появление стойкой очаговой неврологической симптоматики или внутричерепных изменений на МРТ [19–21]. Признаки и симптомы НЛ зачастую неспецифичны. Наиболее распространенными неврологическими симптомами при НЛ являются головная боль, нарушение психического статуса, судорожный синдром, вовлечение черепных нервов [16, 19, 20]. Наиболее часто во-



Рис. 1. Пациентка К. М., 12 лет (собственное наблюдение). Острая невралгия тройничного и глазодвигательного нервов слева в начале (а) и после лечения (б).

Основное заболевание — ОЛЛ. Поздний сочетанный рецидив (ремиссия 3 года 3 месяца). Состояние после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток. Жалобы на периодические головные боли в утренние часы, без тошноты и рвоты. В неврологическом статусе: птоз, лагофталм слева, расходящееся косоглазие при взгляде вверх, перекос рта вправо, тактильная и болевая гипестезия области подбородка. Чувствительность языка и слух не нарушены. Саливация обычная. Снижение мышечной силы в проксимальных отделах нижних конечностей до 3 баллов. В ликворе — плеоцитоз 35/3, белок 0,7 г/л; по результатам иммунофенотипирования ликвора выявлено 4% бластов.

влекается глазной нерв [16, 19]. Второй по частоте поражения при НЛ является невралгия нижней ветви тройничного нерва, проявляющаяся острой

плегией нижней части мимической мускулатуры в сочетании с онемением подбородка [19, 20]. Нечасто вовлекаются глазодвигательный, лицевой и возвратный нервы, что имеет соответствующую неврологическую симптоматику: птоз, диплопия, парез мимических мышц или голосовых связок [19]. Клинические проявления острой невралгии тройничного глазодвигательного нервов показаны на рис. 1.

Самым информативным методом в диагностике менингеальной формы НЛ является люмбальная пункция с последующим морфологическим и иммунологическим анализом ликвора [15, 19]. Для энцефалитической формы НЛ необходимо проведение МРТ с контрастом [16]. Несмотря на более высокую информативность постконтрастной МРТ над постконтрастной КТ при НЛ, оба метода имеют высокие ложноотрицательные показатели: для МРТ — 30% и для КТ — 58% [13, 20, 22]. Поиск разнообразных биохимических маркеров НЛ находится в стадии изучения и пока не дал практических результатов [19]. Клинические примеры вовлечения ЦНС при ОЛ представлены на рис. 2 и 3.

2. Коагулопатии. Коагулопатии при разных вариантах ОЛ могут наблюдаться в структуре гиперлейкоцитоза, инфекций, гипоксии, артериальной гипотензии и пр. [15, 25]. По данным SJCRH (St. Jude Children's Research Hospital, USA) лабораторные признаки коагулопатии до начала терапии наблюдаются у 3,1% пациентов с ОЛЛ и у 13,8% пациентов с ОМЛ [13, 24]. При этом только у 16/25 пациентов с ОЛЛ и у 19/27 пациентов с ОМЛ на фоне лабораторных изменений встречаются клинически значимые признаки кровоточивости [13]. Опасным осложнением ОЛ являются внутричерепные кровоизлияния. На рис. 4 представлено клиническое наблюдение пациентки с ОМЛ, у которой течение заболевания осложнилось развитием распространенных ишемических-геморрагических инфарктов.

II. Неврологические осложнения, связанные с проведением терапии.

1. Нейротоксические реакции (НТР). Частота развития НТР колеблется от 3 до 18% и, обычно обусловлена интратекальным введением метотрексата (MTX) [32]. К группе риска по развитию НТР относятся дети старше 10 лет [18]. Описаны ранние (в первые три месяца от начала терапии) и поздние (позднее трех месяцев) НТР [14, 15, 21, 31]. Выделяют клинически манифестные (10%) и асимптомные НТР (6–7%) [31, 32]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного противоракового Союза, выделяют пять степеней тяжести побочных НТР [20]. Из них наиболее часто регистрируют задний возвратный синдром лейкоэнцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) и люмбосакральную радикулопатию [33, 34]. «Химический менингит» развивается через 1–2 дня после интратекального введения триплета, что проявляется головной болью, тошнотой, рвотой, свето/звук-фобией

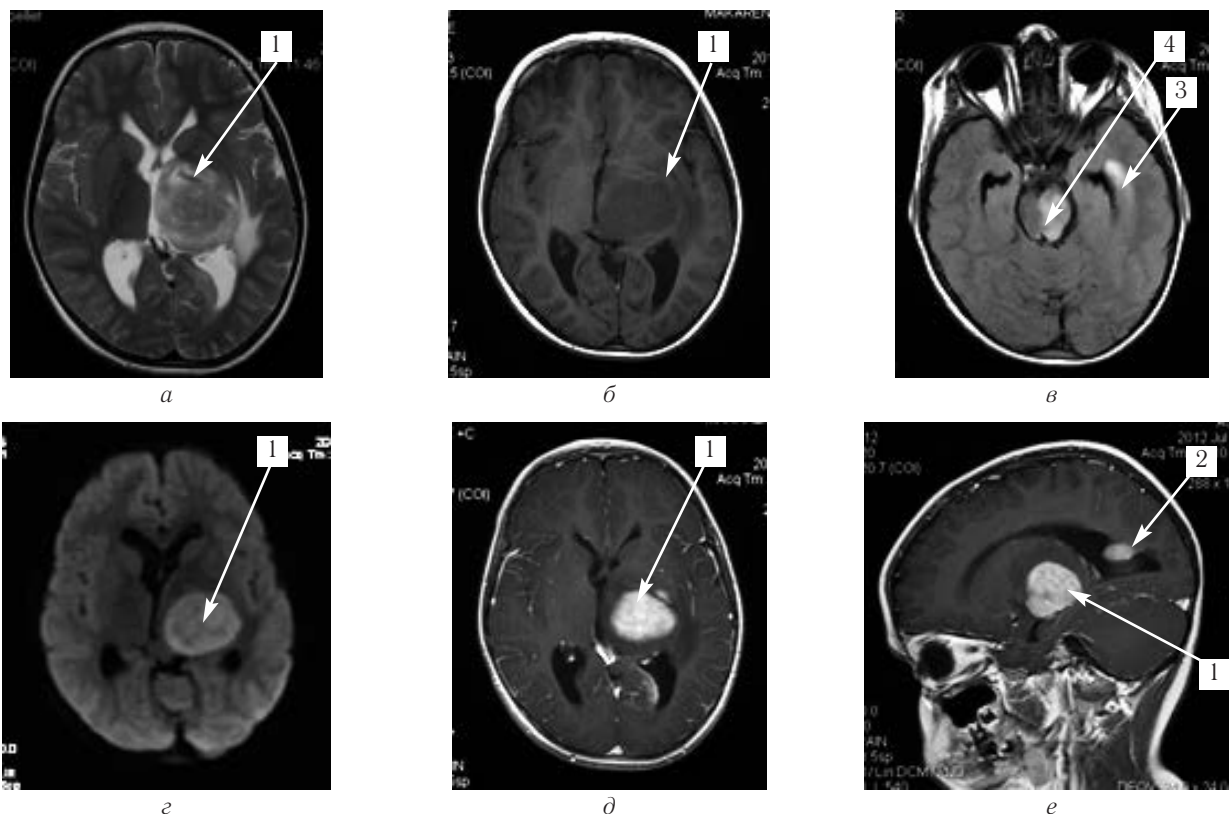


Рис. 2. Пациент М. Г., 8 лет (собственное наблюдение). Нейролейкемия, энцефалитическая форма с поражением левого таламуса, сплетения левого бокового желудочка, левой ножки мозга: *а* — T2-ВИ, *б* — T1-ВИ, *в* — FLAIR, *г* — ДВИ, *д, е* — постконтрастное МР-изображение. Патологическое изменение сигнала в левом таламусе (1), в левом боковом желудочке (2), левой височной доле (3), в ножке мозга (4) показано стрелками.

Основное заболевание — ОЛЛ. В неврологическом статусе — остро развившийся правосторонний гемипарез, плегия лицевой мускулатуры с онемением подбородка справа, головная боль, нарушение зрения (сужение полей). В ЦСЖ: цитоз 163/3, белок 0,34 г/л. По результатам иммунофенотипирования ликвора выявлено 2% бластов.

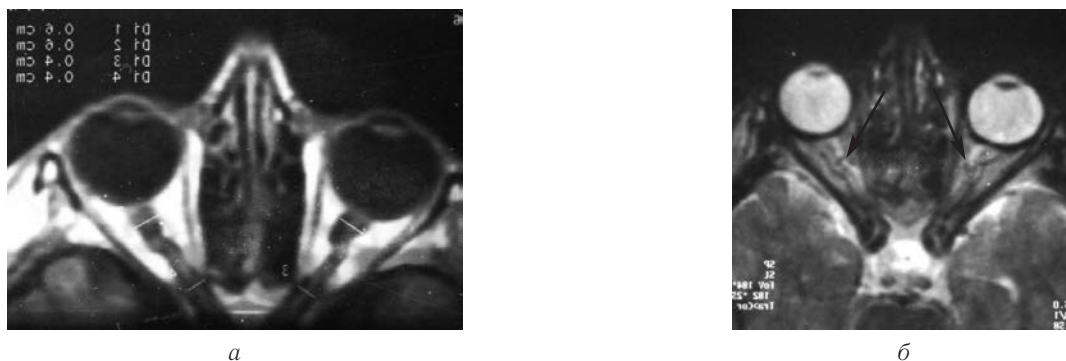


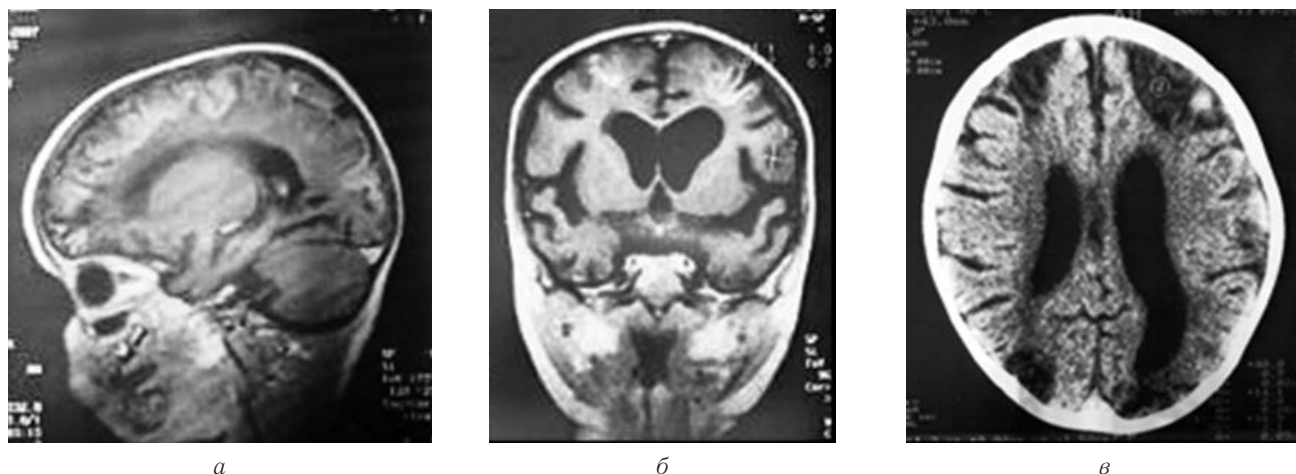
Рис. 3. Пациент Г. А., 11 лет (собственное наблюдение). Нейролейкемия, менингоэнцефалитическая форма. Оптическая двусторонняя невритопатия: *а* — T1-ВИ; *б* — T2-ВИ. Изменение сигнала на T1-ВИ и T2-ВИ соответствует периневральному отеку зрительных нервов (указано стрелкой).

Основное заболевание — ОЛЛ. Ранний сочетанный рецидив (костномозговой + ЦНС). В неврологическом статусе — головные боли, снижение чувствительности в области подбородка, мимический парез лицевых мышц справа, снижение остроты зрения. Речь тихая, с гиперсаливацией и ослабленной артикуляцией. За последний год — нарушение когнитивных функций при сохранной долговременной памяти, затруднения усвоения логически-абстрактных операций. Почерк с крупными и неровными буквами, частые пропуски и замена букв. Читает по слогам. Снижение мышечной силы в проксимальных мышцах нижних конечностей до 3 баллов. Ожирение III степени (прибавка в весе +3 кг за 2 месяца). При осмотре окулиста выявлена частичная вторичная атрофия зрительных нервов, миопия слабой степени. На МРТ, кроме явлений периневрального отека зрительных нервов, выявлены кортикальная атрофия и симметричная перивентрикулярная хроническая демиелинизация.

и менингеальными симптомами, которые длятся в среднем до 5 дней и быстро регрессируют на фоне введения стероидов [16, 19, 31]. В структуре НТР также описаны инсультоподобные эпизоды, длящиеся 1–7 дней (средний срок 5,5 дней) с развитием ге-

мипарезов, дисфазии, дезориентации, головной боли, хореоатетоза, судорог [19, 28]. Клинические примеры НТР представлены на рис. 5 и 6.

До сих пор патогенез НТР активно изучается: ряд авторов связывают НТР с МТХ-индуцированной не-

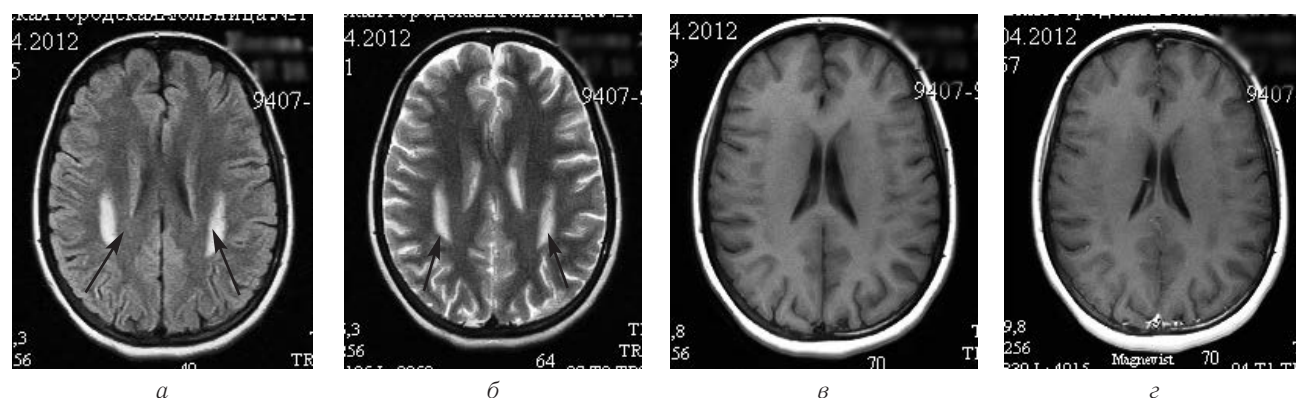


а

б

в

Рис. 4. Пациентка Б.Е., 1,8 года (собственное наблюдение). Множественные кортикальные и субкортикальные инфаркты: а, б — T1-ВИ МР-изображения на 21-й день от начала терапии, в — КТ-изображение через 3 месяца от начала терапии. Основное заболевание — ОМЛ. Ребенок переведен из другого стационара. Терапия индукции осложнилась гипоплазией кроветворения с развитием сепсиса, полиорганной недостаточностью с геморрагическим синдромом. В неврологическом статусе при поступлении: тетрапарез, взгляд не фиксирует, обращенную речь не понимает, пассивные движения сохранены только в левой руке. Получает энтеральное питание через зонд, самостоятельное дыхание через трахеостому. На глазном дне выявлена ангиопатия сетчатки обоих глаз. В неврологическом статусе через 3 месяца от начала терапии — уменьшение спастичности в левых конечностях, начала глотать пищу с ложки, удалена трахеостома. Самостоятельно сидит в подушках, интересуется игрушками.



а

б

в

г

Рис. 5. Пациент К. Я., 16 лет (собственное наблюдение). Ранняя нейротоксическая реакция: инсультподобный эпизод с развитием афазии, гемипареза, судорог: а — FLAIR; б — T2-ВИ; в — T1-ВИ; г — постконтрастное МР-изображение. Изменение сигнала по типу демиелинизации в теменно-затылочных областях указано стрелками.

Основное заболевание — ОЛЛ. На интратекальное введение высокодозного МТХ развились генерализованные судороги с последующими острым нарушением чувствительности в левой половине лица и в левой руке, нарушением речи (моторная афазия). Регресс неврологической симптоматики — через 3 дня. На МР-ангиограмме — вариант развития сосудов виллизиева круга. В ликворе — без особенностей. Катмнез — 1,5 года, без жалоб и очаговой неврологической симптоматики.

достаточностью фолиевой кислоты и повышением в крови уровня гомоцистеина [15, 19]. При НТР на рутинной МРТ могут определяться фокусы демиелинизации/микроинсультов, что связано с преходящим вазоспазмом или окклюзией сосудов малого калибра. Это подтверждается на диффузно взвешенной МРТ (ДВИ) и протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) у 44% пациентов [35–37].

Синдром задней возвратной энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) — клинко-радиологический симптомокомплекс, представляющий собой сочетание острой энцефалопатии и интраскопических признаков очагового отека вещества головного мозга в кортикальных и субкортикальных областях затылочных или лобных долей, вероятно вовлечение подкорковых ганглиев

и ствола мозга [10, 33]. Патогенез PRES в настоящее время до конца не изучен. Считается, что он развивается в связи с нарушением ауторегуляции церебральных артериол на фоне артериальной гипертензии [38]. Клинически PRES проявляется разнообразным очаговым неврологическим дефицитом и генерализованными судорогами [39]. Неврологические симптомы регрессируют быстрее интраскопических изменений: снижение церебральной перфузии может сохраняться около одного года, что подтверждается на ДВИ МРТ (рис. 6) [22, 33, 39].

2. Неврологические осложнения, связанные с нарушением гемостаза. Частота развития коагулопатии у больных с ОЛЛ на фоне ХТ колеблется от 1,1 до 7% и обусловлена гиперлейкоцитозом, обезвоживанием, течением системного воспалительного

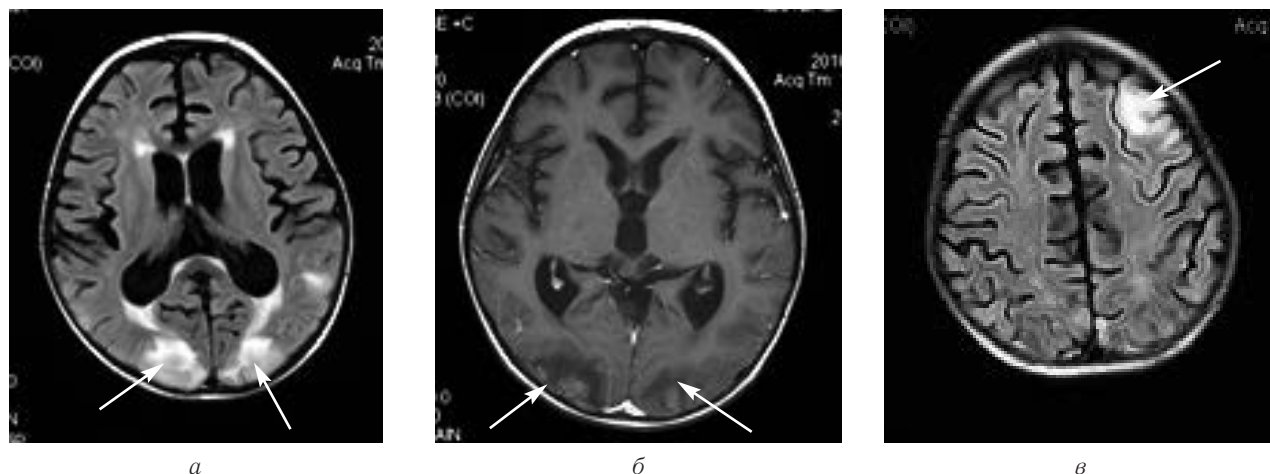


Рис. 6. Пациент Н. А., 6 лет. Ранняя нейротоксическая реакция: синдром задней возвратной энцефалопатии (собственное наблюдение): а — FLAIR; б — T1-ВИ; в — постконтрастное МР-изображение. Изменения сигнала указаны стрелками. Основное заболевание — ОЛЛ, 3 месяца после гаплоидентичной трансплантации костного мозга. В связи с развитием хронической реакции «трансплантат против хозяина» больной получал циклоспорин. На фоне терапии развились синдром некупируемой артериальной гипертензии (200/120 мм рт. ст.) и фокальные судороги мимической мускулатуры. В неврологическом статусе — выраженные головные боли, угнетение сознания до 8 баллов по Шкале Комы Глазго. В ЦСЖ: цитоз — 5/3, белок — 0,15 г/л. Концентрация циклоспорина не превысила терапевтическую норму.

процесса, а также может быть результатом использования L-аспарагиназы [39, 41–43]. Риск развития **тромбоза церебрального синуса (ЦСТ)** у больных с онкологическими заболеваниями достигает 12%. У детей с ОЛЛ симптоматические тромботические осложнения могут развиваться в 1–2% случа-

ев [41, 43]. Патогенез тромботических событий при ОЛ сложн и многофакторный, в основе его лежат комплексные изменения в прокоагулянтной, фибринолитической и протеолитической проактивности [42, 43]. ЦСТ чаще возникает в верхнем сагиттальном (49,4%) и поперечном (57%) синусах [44]. Ре-

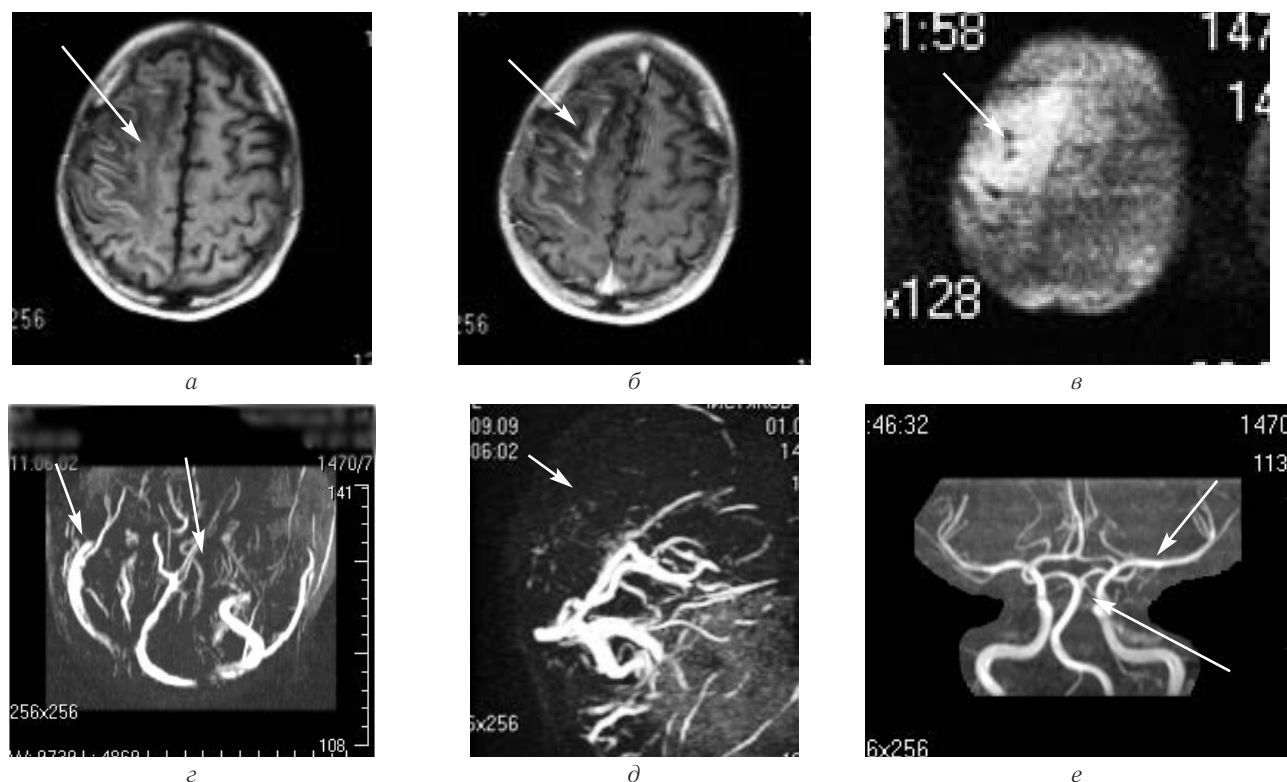


Рис. 7. Пациент Ч. В., 17 лет (собственное наблюдение). Церебральный синус-тромбоз с вовлечением сагиттального и правого поперечного синусов МРТ: а — МР-изображение в режиме T1-ВИ; б — постконтрастное T1-ВИ; в — ДВИ; г, д — МР-венография; е — МР-ангиография. Обширный ишемический инфаркт правой гемисферы, нарушение кровотока в правом поперечном и верхнем сагиттальном синусах показаны стрелками. Основное заболевание — ОЛЛ. Поздний изолированный рецидив: нейрорейкемия, менингеальная форма. После введения аспарагиназы, во сне, у пациента развился эпилептический статус, в связи с чем больной переведен на ИВЛ. ЦСЖ: цитоз 6/3, белок 1,2 г/л, глюкоза — 5,8 ммоль/л. В неврологическом статусе: угнетение сознания до 5 баллов по ШКГ, левосторонний слева.

зультатом ЦСТ являются ишемические инсульты и их кортикальная и субкортикальная локализация, которые на 2–3-й неделе заболевания претерпевают геморрагическую трансформацию [46]. При переходе тромбоза на глубокие вены мозга, развиваются двусторонние инфаркты подкорковых ядер и мозжечка [45]. В клинической картине ЦСТ наиболее частыми симптомами являются острая цефалгия, судороги и фокальный неврологический дефицит, соответствующий области ИИ [43, 44]. Течение ЦСТ может значительно различаться: возможно как спонтанное разрешение заболевания (реканализация тромба), так и катастрофическое быстрое развитие внутричерепной гипертензии [25, 42, 45]. Летальность при ЦСТ у детей при ОЛ достигает 10–14%, предиктором плохого прогноза является обширное поражение паренхимы мозга [27, 47, 48]. Для верификации ЦСТ используют МР-венографию и GRE T1 2-D FLASH последовательность, при которой снижаются артефакты от венозных синусов [46, 48]. Необходимо учитывать, что постконтраст-

ной терапии позволяет контролировать течение заболевания и продолжить курс ХТ по мере улучшения состояния [20–23]. **Менингоэнцефалиты.** Грибы рода *Candida*, *Aspergillus* и *Listeria* — наиболее частые инфекционные агенты, вызывающие инфекционное поражение ЦНС у больных с ОЛ (рис. 11) [15, 23, 28]. Как правило, инфекция в ЦНС распространяется гематогенным путем из первичного очага (легкие, желудочно-кишечный тракт) [19, 20, 31]. При листериозном менингите на первое место выступает синдром внутричерепной гипертензии, в то время как при инвазивном кандидозе развивается диффузная энцефалопатия за счет венкулита и/или церебральных абсцессов; для аспергиллеза характерен церебральный инфаркт геморрагического типа [20, 31]. Герпес зостер является наиболее частой причиной везикулярного высыпания в области дерматома у больных с ОЛ и встречается частотой 3–7% и при вовлечении периферических ганглиев развивается постгерпетическая невралгия, проявляющаяся острым пароксизмальным болевым синдромом

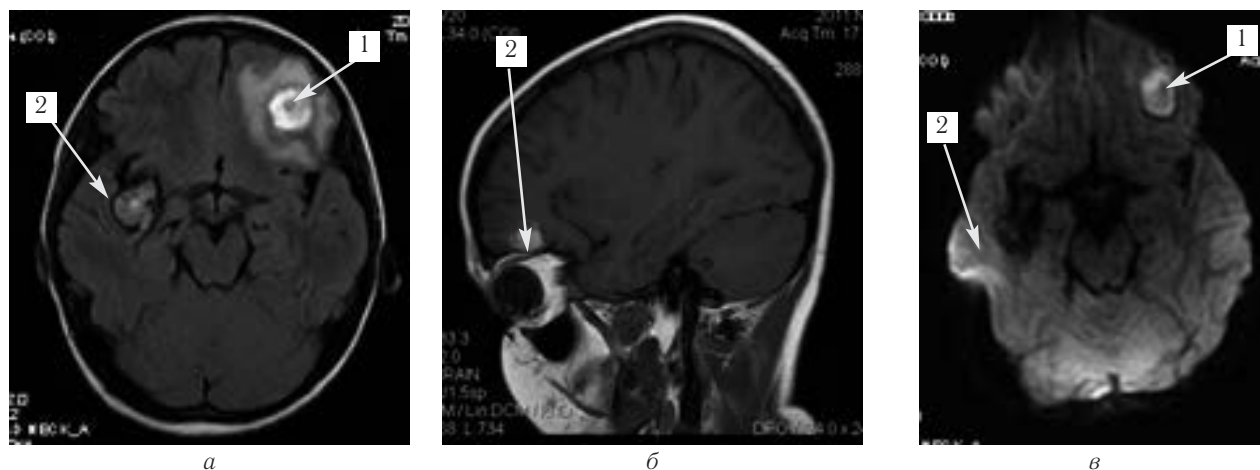


Рис. 8. Пациент Г.И., 12 лет (собственное наблюдение). Внутримозговая гематома в левой лобной доли. Кавернозная мальформация правой Sylvianовой щели МРТ: а, б — T1-ВИ; в — ДВИ МРТ. 1 — внутримозговое кровоизлияние; 2 — кавернозная мальформация ветви средней мозговой артерии справа указаны стрелками.

Основное заболевание — острый бифенотипический лейкоз. Внутримозговое кровоизлияние развилось на Д+80 после родственной трансплантации костного мозга. Жалобы на интенсивную головную боль. В неврологическом статусе — положительные менингеальные знаки. Другая очаговая неврологическая симптоматика отсутствует. В клиническом анализе крови — тромбоцитопения. ЦСЖ — без патологических изменений.

ная КТ может оказаться ложноотрицательной в выявлении ЦСТ у 10–40% больных [44, 45].

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) у больных с ОЛ встречаются с частотой 2–18% и зачастую определяются этапом ХТ [31, 25]. Частота развития ВЧК на этапе индукции достигает 33%, снижаясь до 5% при постиндукционной ХТ [25]. Ниже приведены клинические случаи развития внутричерепных осложнений у больных на фоне ХТ (рис. 9, 10).

3. Неврологические осложнения, обусловленные инфекционными процессами. Риск развития оппортунистических инфекций связан как ОЛ, так и с ХТ, вызывающей состояние длительной миело/иммуносупрессии. Раннее применение этиотроп-

ном [15]. Генерализация герпес зостер с частым вовлечением ЦНС возможна у 20% больных, в результате чего развиваются энцефалит, менингит, моторная невропатия черепных нервов [20, 28].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) представляет собой хроническую демиелинизирующую энцефалопатию с преимущественным поражением олигодендроцитов [49]. PML вызывается полиомио-вирусом человека (JC) [50]. PML верифицируют с помощью полимеразной цепной реакции в ликворе [50]. Клиническая картина PML зависит от области поражения [23, 49]. Неуклонно прогрессирующая PML приводит к летальному исходу в течение 6 месяцев [49]. Использование высокоак-

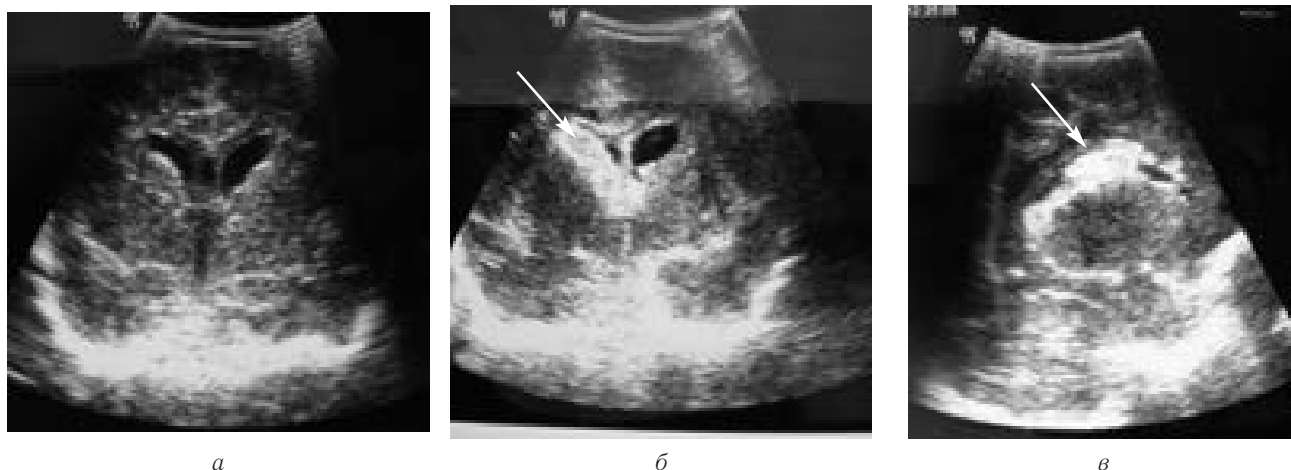


Рис. 9. Пациент Г.Ф., 8 месяцев (собственное наблюдение). Внутривentricулярное кровоизлияние справа: *а* — ультразвуковое изображение в режиме F3(3,5S) до кровоизлияния; *б* — в режиме F3(3,5S) после кровоизлияния; *в* — в режиме S3(3,5S). Сгусток крови в полости бокового желудочка указан стрелкой.

Основное заболевание — врожденный ОЛЛ, комбинированный рецидив. Через 2 недели после ХТ развились генерализованные судороги, угнетение сознания, что потребовало перевода ребенка на ИВЛ. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, ребенок перенес два эпизода клинической смерти. При УС-мониторинге выявлено внутривentricулярное кровоизлияние.

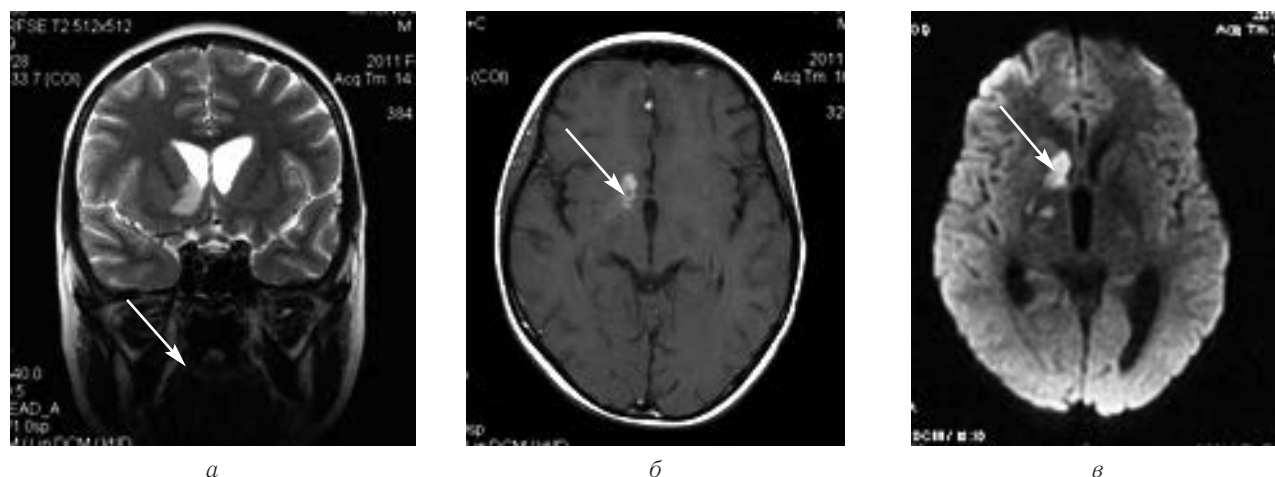


Рис. 10. Пациент И. В., 11 лет (собственное наблюдение). Менингоэнцефалит, вызванный *Pseudomonas aeruginosa* МРТ: *а* — T2-ВИ; *б* — T1-ВИ с контрастным усилением; *в* — ДВИ. Очаговые изменения в правой гемисфере, в проекции подкорковых ядер (хвостатое ядро, внутренняя капсула, путамен), показаны стрелками.

Основное заболевание — ОЛЛ. Через 2 недели после начала индукционной терапии появились жалобы на лихорадку, сильную головную боль, рвоту. При неврологическом обследовании выявлены менингеальные симптомы, тетрапарез, парез III, VI, VII, XII черепных нервов, ШКТ = 9 баллов. В последующем — развитие фокальных судорог. ЦСЖ: цитоз 4000/3, нейтрофилы 98%, белок — 2,5 г/л, глюкоза 2,29 миллимоль/л. При микробиологическом исследовании — рост культуры *Pseudomonas aeruginosa*.

тивной антиретровирусной терапии у больных с RML сдерживает прогрессирование заболевания [49]. Поскольку изменение диффузии коррелирует с прогрессированием RML, больным многократно проводится ДВИ МРТ (рис. 12) [22, 50].

4. Неврологические осложнения, связанные с проведением краниального облучения. Лучевую терапию (ЛТ) назначают 5–25% пациентов группы высокого риска при ОЛЛ [14, 15, 52]. Суммарная доза ЛТ составляет 12–18 Грей. ЛТ может осложниться развитием постлучевой лейкоэнцефалопатии, минерализационной ангиопатии, оппортунистической инфекции (бактериальные или грибковые), некротизирующей постлучевой энцефалопатии, миелопатии, вторичных опухолей и др. [52]. Выделяют

раннюю и позднюю постлучевую энцефалопатию (ПЛЭ). Ранняя ПЛЭ развивается в первые недели (в среднем 45 дней) после окончания ЛТ, клинически проявляется повышенной сонливостью, фебрильной лихорадкой и морфологически представляет собой диффузную демиелинизацию (рис. 13) [53].

Поздняя ПЛЭ развивается через несколько лет после ЛТ и встречается в виде двух основных форм: минерализационной артериопатии и некротизирующей лейкоэнцефалопатии (НЛЭ) [3]. Минерализационная артериопатия (рис. 14) представляет собой диффузную энцефалопатию с глиозом в стриарных сосудах [53]. НЛЭ — сочетание демиелинизации, астроглиоза и кальцификатов в сосудах мелкого калибра базальных ганглиев, зубчатого ядра мозжечка, таламусе

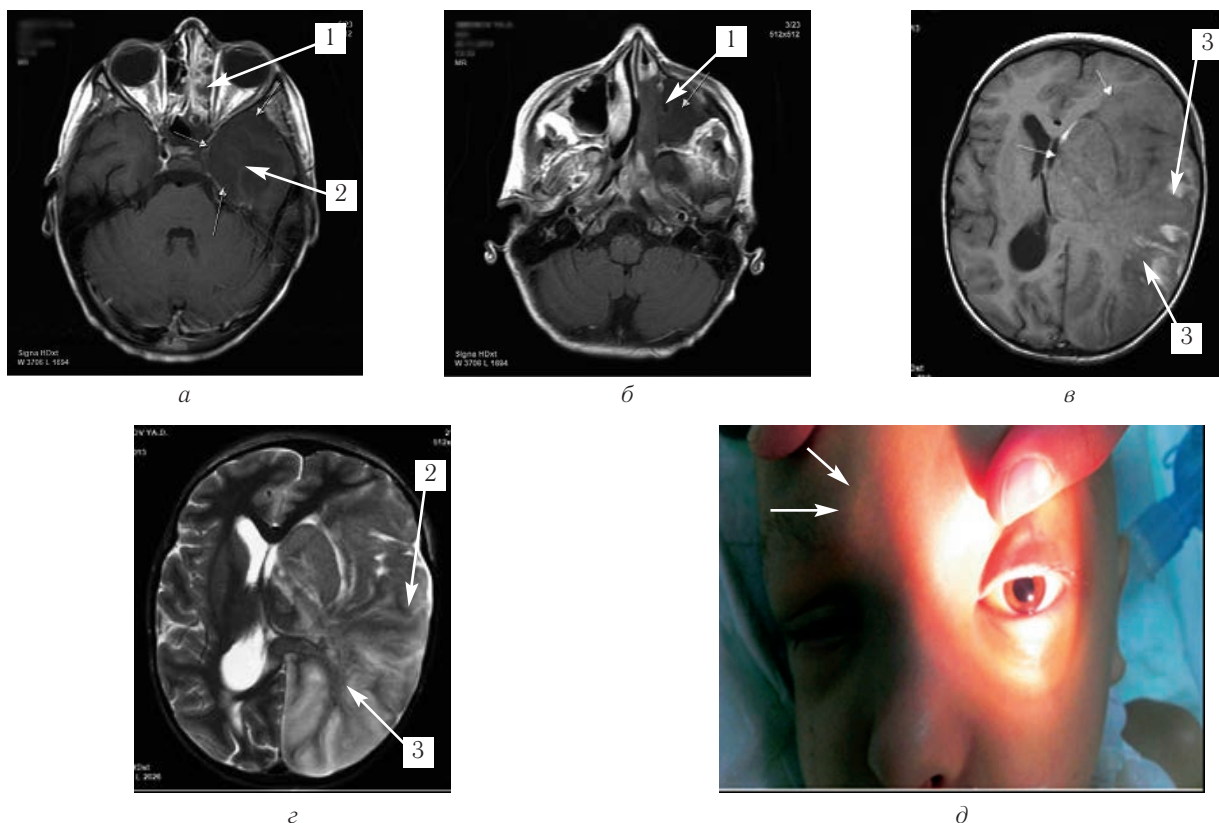


Рис. 11. Пациент С. Я., 5 лет. Рино-церебральный мукомикоз, вызванный *Lichtheimia corymbifera* МРТ. а, б — постконтрастные Т1-ВИ на 3-и сутки от начала ХТ. в — Т1-ВИ, г — Т2-ВИ через 2 недели. д — паралитический мидриаз слева. Инфильтрация по ходу стенок околоносовых пазух, полости носа, отделов носоглотки слева (1), отек левой височной доли (2) с распространением на левую гемисферу (3) показаны стрелками.

Основное заболевание — ОМЛ. На фоне проведения интенсивной ХТ, появилась интенсивная головная боль с тошнотой и рвотой. В дальнейшем боль локализовалась в височной области с иррадиацией в левое ухо. В ЦСЖ: цитоз 164/3, белок 7,7 г/л, глюкоза 0,22 ммоль/л. При микроскопии обнаружено обилие мицелия зигомикетов, в посеве выделена культура *Lichtheimia corymbifera*. В неврологическом статусе: в сознании, вялый (ШКГ = 8 баллов). Наружная офтальмоплегия слева, паралитический мидриаз, амавроз, сходящееся косоглазие OD, опущение угла рта слева. Через 2 недели — прогрессирование неврологической симптоматики за счет развития правостороннего гемипареза (синдром Вебера слева), псевдобульбарного синдрома, углубление угнетения сознания (ШКГ=5 баллов), присоединился судорожный синдром. Лабораторно — несахарный диабет. Стойкая центральная гипертермия.

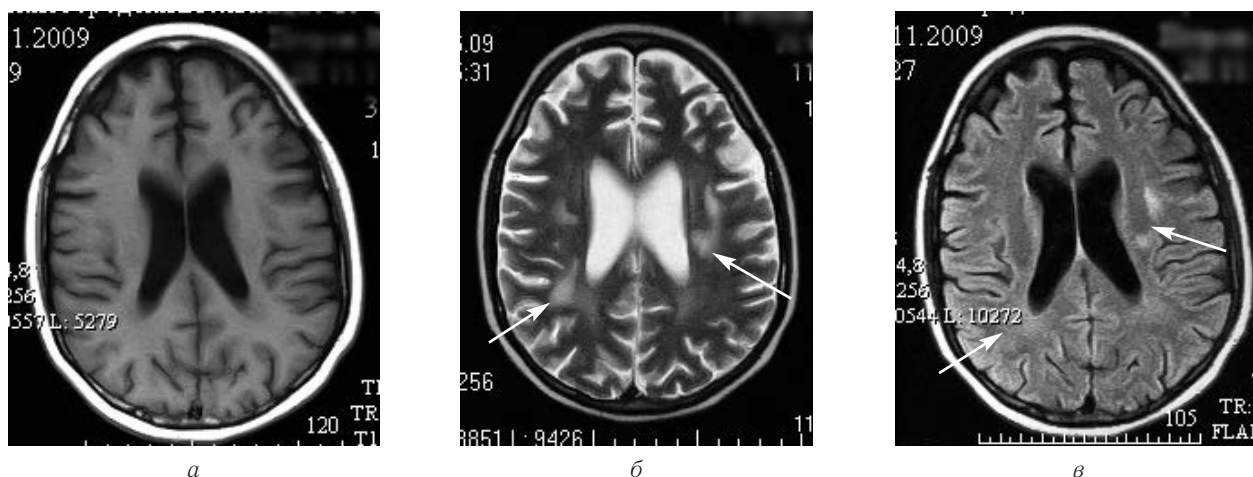


Рис. 12. Пациент П. В., 14 лет. Прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия МРТ: а — Т1-ВИ; б — Т2-ВИ; в — FLAIR. Очаговые изменения в проекции белого вещества показаны стрелками.

Основное заболевание — ОЛЛ. На этапе поддерживающей терапии развился судорожный приступ с симптомом афазии и дизартрии. Заболевание имело волнообразное, неуклонно прогрессирующее течение.

и субкортикальном белом веществе [20]. До настоящего времени не разработано эффективного лечения ПЛЭ, вместе с тем клинические проявления уменьшаются при назначении КС [53].

5. Отдаленные последствия терапии. Через 2–3 года после окончания лечения у 2–3% детей может развиваться лейкоэнцефалопатия (leucoencephalopathy, LE). Данное состояние характеризуется преи-

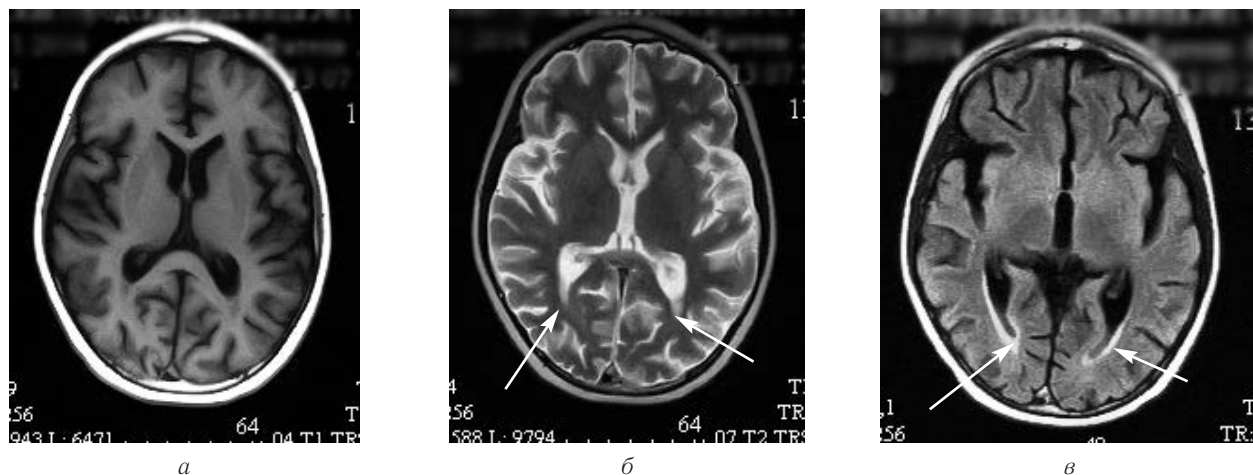


Рис. 13. Пациент Ф. Я., 7 лет. Ранняя постлучевая энцефалопатия МРТ: *а* — T1-ВИ; *б* — T2-ВИ; *в* — FLAIR. Изменение сигнала от субэпендимального белого вещества показано стрелками.

Основное заболевание — ОЛЛ. Получил курс лучевой терапии в суммарной дозе 12 Грей+ введение триплета. Развилась многократная рвота, головная боль. Цитоз — 2/3 за счет лимфоцитов, белок 0,15 г/л. Мальчик поступил через 45 дней после ЛТ с жалобами на лихорадку и сонливость. Назначение гормональной терапии улучшило состояние. При попытке отмены стероидов — рецидив лихорадки. Длительность приема стероидов — более 3 месяцев.

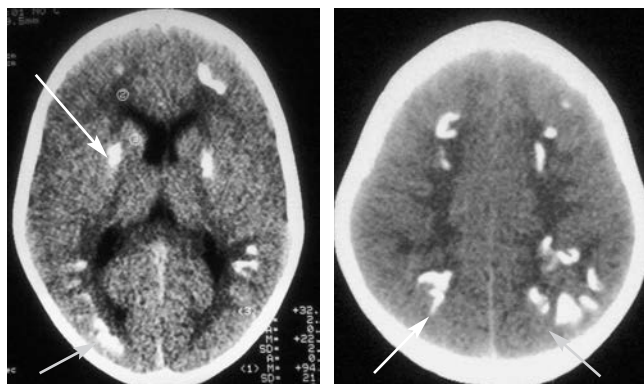


Рис. 14. Пациент К. Я., 5 лет. Минерализационная ангиопатия — отдаленное последствие цитомегаловирусного менингоэнцефалита и химиотерапии. КТ (*а, б*). Гиперденсивные изменения обусловленные формированием кальцинатов, преимущественно в субкортикальных отделах белого вещества и лентикюлярных ядрах.

Основное заболевание — ОЛЛ. При проведении поддерживающей терапии отмечались неоднократные эпизоды глубокой депрессии кроветворения. Методом ПЦР в костном мозге выявлен вирус цитомегаловируса. Многократно регистрировали полиморфные судороги: тонико-клонические и эпизоды возбуждения, сопровождавшиеся острой атаксией и гиперсаливацией. Пациент получал противосудорожную терапию с положительным эффектом. Через 2 года после окончания терапии — снижение когнитивных функций, задержка речевого развития, походка с проявлениями атаксии. Несмотря на противосудорожную постоянную терапию, у мальчика наблюдались повторные фебрильно-провоцируемые судорожные приступы.

мущественным вовлечением пирамидного тракта или мозжечка, что проявляется когнитивными или поведенческими нарушениями, вероятен риск развития эпилепсии [1, 10, 22, 30]. Ретроспективная оценка когнитивных функций у детей через 5 лет после высокодозной ХТ показала снижение концентрации внимания, памяти и более медленное усвоение информации у 11–15% детей [10, 22].

Тяжесть LE соответствует обширности поражения белого вещества, что коррелирует с удлинением времени релаксации T1 и T2-ВИ [30]. С помощью диффузно-тензорной МРТ изучали проводящие пути, наиболее подверженные повреждению при LE: чаще всего изменения выявляли в переднем, верхнем, заднем трактах *corona radiata* и верхнем продольном пучке, которые связаны с когнитивными функциями [30]. В настоящее время метод МРС признается самым чувствительным в выявлении отдаленных последствий ПХТ: у 31% детей, получавших краниальное облучение+ХТ, фиксировали уменьшение NAA/Cr и Cho/Cr отношений через 6–12 лет после лечения [15, 30].

Возможное развитие рецидивов и отсроченных осложнений со стороны ЦНС определяет необходимость в неврологическом наблюдении у детей с ОЛЛ в течение 5 лет после окончания лечения с кратностью 1 раз в 6 месяцев [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильчевская Е. В. Поздние осложнения профилактики нейрорлейкемии для нервной системы детей с острым лимфобластным лейкозом / Е. В. Вильчевская // Укр. ж. гематол. трансфузиол. — 2002. — № 4. — С. 25–29.
2. Kobayashi Y. Acute promyelocytic leukemia with CNS leukemia — a report of two cases / Y. Kobayashi, S. Takahashi, T. Mizuno et al. // Gan No Rinsho. — 1988. — Vol. 34. — P. 1153–1158.
3. Yeoh E. J. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling / E. J. Yeoh, M. E. Ross, S. A. Shurtleff et al. // Cancer Cell. — 2002. — Vol. 1, № 2. — P. 133–143.
4. Surapaneni U. R. Central Nervous System Relapse in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. The best summary of outcome in adult patients with leukemic meningitis treated at a single institu-

- tion / U. R. Surapaneni, J. E. Cortes, D. Thomas et al. // *Cancer*.— 2002.— Vol. 94.— № 3.— P. 773–780.
5. *Schmiegelow K.* Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis / K. Schmiegelow, T. Vestergaard, S. M. Nielsen, H. Hjalgrim // *Leukemia*.— 2008.— Vol. 22, № 12.— P. 2137–2141.
6. *Taub J. W.* The prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia / J. W. Taub, Y. Ge // *Lymphoma*.— 2004.— Jan.— Vol. 45, № 1.— P. 19–25.
7. *Von der Weid N. X.* Adult life after surviving lymphoma in childhood / N. X. Weid // *Support Care Cancer*.— 2008.— Vol. 16, № 4.— P. 339–345.
8. *Laningham F. H.* Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae / F. H. Laningham, L. E. Kun, R. E. Wilburn et al. // *Neuroradiology*.— 2007.— November.— Vol. 49, № 11.— P. 873–888.
9. *Ravandi F.* CD56 expression predicts occurrence of CNS disease in acute lymphoblastic leukemia / F. Ravandi, J. Cortes, Z. Estrov et al. // *Leuk Res*.— 2002.— Vol. 26.— P. 643–649.
10. *Skoczen S.* Late neurological complications after termination of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children / S. Skoczen, W. Balwierz, S. Krocza // *Przegl Lek*.— 2004.— Vol. 61, Suppl. 2.— P. 76–80.
11. *Phipps S.* Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children / S. Phipps, S. N. Rai, W. H. Leung et al. // *J Clin Oncol*.— 2008.— Vol. 20/26, № 12.— P. 2027–2033.
12. *Зильбер Л. А.* Об изучении этиологии и иммунологии опухолей / Л. А. Зильбер // *Вопросы онкологии*.— 2005.— Т. 51, № 2.— С. 148–153.
13. *Porto L.* Central nervous system imaging in childhood leukaemia / L. Porto, M. Kieslich, D. Schwabe // *Eur J Cancer*.— 2004.— Vol. 40 (14).— P. 2082–2090.
14. *Pui C. H.* Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation / C. H. Pui, D. Campana, D. Pei et al. // *N Engl J Med*.— 2009.— Vol. 360 (26).— P. 2730–2741.
15. *Pui C. H.* Treatment of acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui, W. E. Evans // *N. Engl. J. Med*.— 2006.— Vol. 354.— P. 166–178.
16. *Chamberlain M. C.* Neoplastic meningitis / M. C. Chamberlain // *Oncologist*.— 2008.— Sep.— Vol. 13 (9).— P. 967–977.
17. *Byrd J. C.* Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review / J. C. Byrd, W. J. Edenfield, D. J. Shields et al. // *J. Clin. Oncol*.— 1995.— Vol. 13.— P. 1800–1816.
18. *Stanulla M.* GSTP1 and MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia / M. Stanulla, E. Schaffeler, S. Arens et al. // *Int J Hematol*.— 2005.— Vol. 81(1).— P. 39–44.
19. *Chamberlain M. C.* Leukemia and the nervous system. *Medicine Current Oncology Reports* / M. C. Chamberlain // *Cancer Neurology In Clinical Practice*.— 2008.— Part VII.— P. 555–565.
20. *Laningham F. H.* Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae / F. H. Laningham, L. E. Kun, R. E. Wilburn et al. // *Neuroradiology*.— 2007.— Vol. 49 (11).— P. 873–888.
21. *Skoczen S.* Late neurological complications after termination of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children / S. Skoczen, W. Balwierz, S. Krocza et al. // *Lek*.— 2004.— Vol. 61, Suppl. 2.— P. 76–80.
22. *Newton H. B.* Handbook of neuro-oncology neuroimaging / H. B. Newton, F. A. Jolesz.— Elsevier Science & Technology Books, 2007.— 648 p.
23. *Kuroda Y.* Clinical characteristics, diagnostic criteria and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy / Y. Kuroda, M. Kosugi [Article in Japanese] // *Nippon Rinsho*.— 2007.— Vol. 65 (8).— P. 1501–1505.
24. *Peterson B. A.* CNS involvement in acute nonlymphocytic leukemia: a prospective study of adults in remission / B. A. Peterson, R. D. Brunning, C. D. Bloomfield et al. // *Am. J. Med*.— 1987.— Vol. 83.— P. 464–470.
25. *Priest J. R.* Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia / J. R. Priest, N. K. Ramsay, R. E. Latchaw // *Cancer Journal for Clinicians*.— 2006.— Iss. 7.— P. 1548–1554.
26. *Zuccoli G.* Acute spinal cord compression due to epidural lipomatosis complicated by an abscess: magnetic resonance and pathology findings / G. Zuccoli, N. Pipitone, N. De Carli et al. // *Eur. Spine J*.— 2010.— Vol. 19, Suppl. 2.— P. 216–219.
27. *Sagduyu A.* Cerebral cortical and deep venous thrombosis without sinus thrombosis: clinical MRI correlates / A. Sagduyu, H. Sirin, S. Mulayim et al. // *Acta Neurol Scand*.— 2006.— Vol. 114(4).— P. 254–260.
28. *Mennes M.* Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only / M. Mennes, P. Stiers, E. Vandenbussche // *Pediatr. Blood Cancer*.— 2005.— Vol. 44 (5).— P. 478–486.
29. *Hopkins T. J.* Lumbar lymphoma presenting as psoas abscess/epidural mass with acute cauda equina syndrome. A case report / T. J. Hopkins, V. Raducan, N. Sioutos // *Spine*.— 1993.— Vol. 18.— P. 774–778.
30. *Ficek K.* Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy / K. Ficek, S. Blamek, D. Sygula et al. // *Acta Neurochir Suppl*.— 2010.— Vol. 106.— P. 195–197.
31. *Kun L. E.* Leukemias in children / L. E. Kun // *Pediatric Radiation Oncology*.— 2007.— P. 15–39.
32. *Küker W.* Transient encephalopathy after intrathecal methotrexate chemotherapy: diffusion-weighted MRI / W. Küker, P. Bader, U. Herrlinger // *Journal of Neuro-Oncology*.— 2005.— Vol. 73 (1).— P. 47–49.
33. *Morris E. B.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer / E. B. Morris, F. H. Laningham, J. T. Sandlund, R. B. Khan // *Pediatr Blood Cancer*.— 2007.— Vol. 48.— P. 152–159.
34. *Mandrell B. N.* The genetic profile and monitoring of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents / B. N. Mandrell // *J Pediatr Nurs*.— 2009.— Vol. 24 (3).— P. 173–178.
35. *Reddick W. E.* Quantitative morphologic evaluation of magnetic resonance imaging during and after treatment of childhood leukemia / F. H. Laningham, J. O. Glass, C. H. Pui et al. // *Neuroradiology*.— 2007.— Vol. 49, № 11.— P. 889–904.
36. *Steffen-Smith E. A.* Detection and characterization of neurotoxicity in cancer patients using proton MR spectroscopy / E. A. Steffen-Smith, P. L. Wolters, P. S. Albert et al. // *Childs Nerv Syst*.— 2008.— Vol. 24, N 7.— P. 807–813.
37. *Sandovala C.* Neurotoxicity of Intrathecal Methotrexate: MR Imaging Findings / C. Sandovala, M. Kutschera, S. Jayabosea, M. Tennerb // *Amer. J. Neuroradiol*.— 2003.— October.— Vol. 24.— P. 1887–1890.

38. *Ishimori M. L.* Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE? / M. L. Ishimori, B. D. Pressman, D. J. Wallace, M. H. Weisman // *Lupus*.— 2007.— Vol. 16, № 6.— P. 436–443.
39. *Won S. C.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood with hematologic/oncologic diseases / S. C. Won, S. Y. Kwon, J. W. Han, S. Y. Choi, C. J. Lyu // *J Pediatr Hematol Oncol*.— 2009.— Vol. 31, № 7.— P. 505–508.
40. *Piatkowska-Jakubas B.* Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group / B. Piatkowska-Jakubas, M. Krawczyk-Kulis, S. Giebel et al. // *Pol Arch Med Wewn*.— 2008.— Vol. 118, № 11.— P. 664–669.
41. *Horowitz N.* Thrombophilia and cancer / N. Horowitz, B. Brenner // *Pathophysiol Haemost Thromb*.— 2008.— Vol. 36, № 3–4.— P. 131–136.
42. *Priest J. R.* Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia / J. R. Priest, N. K. Ramsay, R. E. Latchaw // *Cancer Journal for Clinicians*.— 2006.— Iss. 7.— P. 1548–1554.
43. *Santoro N.* Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study / N. Santoro, P. Giordano, G. C. Del Vecchio et al. // *J. Pediatr. Hematol Oncol*.— 2005.— Vol. 27, № 3.— P. 153–157.
44. *Чучин М. Ю.* Тромбоз церебральных синусов отогенной природы в практике детского невролога / М. Ю. Чучин, Л. В. Ушакова // *Педиатрия*.— 2009.— Т. 88, № 6.— С. 55–60.
45. *Caruso V.* Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients / V. Caruso, L. Iacoviello, A. Di Castelnuovo et al. // *Blood*.— 2006.— Vol. 108.— P. 2216–2222.
46. *Castelli R.* Thromboembolic Complications in Malignant Haematological Disorders / R. Castelli, B. Ferrari, A. Cortelezzi // *Curr Vasc Pharmacol*.— 2010.— Vol. 8, № 4.— P. 482–494.
47. *Sagduyu A.* Cerebral cortical and deep venous thrombosis without sinus thrombosis: clinical MRI correlates / A. Sagduyu, H. Sirin, S. Mulaşim et al. // *Acta Neurol Scand*.— 2006.— Vol. 114, № 4.— P. 254–260.
48. *Unal S.* Evaluation of thrombotic children with malignancy / S. Unal, A. Varan, B. Yalcin // *Ann Hematol*.— 2005.— Vol. 84, № 6.— P. 395–399.
49. *Hernandez B.* Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy / B. Hernandez, F. Dronda, S. Moreno // *Expert Opin Pharmacother*.— 2009.— Vol. 10 (3).— P. 403–416.
50. *Shah R.* Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy / R. Shah, A. K. Bag, P. R. Chapman, J. K. Cure // *Clin Radiol*.— 2010.— Vol. 65, № 6.— P. 431–439.
51. *Skorzewska A.* Changes in hippocampal amino acid concentrations after chronic administration of corticosterone / A. Skorzewska, A. Bidzinski et al. // *Pharmacol Rep*.— 2007.— Vol. 59, № 6.— P. 763–772.
52. *Ulu E. M.* MRI of central nervous system abnormalities in childhood leukemia / E. M. Ulu, H. G. Töre, A. Bayrak et al. // *Diagn. Interv. Radiol*.— 2009.— Vol. 15 (2).— P. 86–92.
53. *Wong C. S.* Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection / C. S. Wong, A. J. Van der Kogel // *Mol Interv*.— 2004.— Vol. 4, № 5.— P. 273–284.

Поступила в редакцию: 20.02.2014 г.

Контакт: Щугарева Людмила Михайловна, www.neurodoctor@mail.ru