

Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей

Л.М. Щугарева, А.С. Иова, О.В. Иванова, Э.Г. Бойченко, И.А. Гарбузова, Н.В. Станчева,
С.Н. Бондаренко, Т.А. Хуторная, Л.С. Зубаровская

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Детская городская больница № 1 (Санкт-Петербург);

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета имени акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)

Успешность терапии острой лейкемии (ОЛ) у детей определяется биологическим вариантом заболевания, объемом опухолевой массы, экстрамедуллярными проявлениями и токсическими осложнениями в результате проведения химиотерапии. Анализ факторов риска, клиническое течение и результаты нейровизуализации позволяют уточнить этиологию поражения центральной нервной системы (ЦНС) и выбрать оптимальный вид лечения.

Ключевые слова: острая лейкемия, дети, неврологические осложнения, нейровизуализация.

На долю ОЛ приходится около 35% в структуре злокачественных опухолей у детей до 15 лет [1, 13]. Заболеваемость ОЛ характеризуется географическими различиями и варьирует в диапазоне 2,5–4,7 на 100 тыс. детского населения [42]. Частота осложнений со стороны ЦНС при лечении ОЛ колеблется от 5 до 30% в зависимости от фазы и интенсивности химиотерапии, объема опухолевой массы и пр. [16, 31, 36, 42]. Осложнения со стороны ЦНС при ОЛ у детей подразделяются на индуцированные основным заболеванием и ассоциированные с лечением. Клиническая картина ОЛ вариабельна и определяется бластной инфильтрацией костного мозга и экстрамедуллярными очагами, основной локализацией которых является ЦНС [34, 39].

I. Неврологические осложнения, связанные с основным заболеванием

1. Нейролейкемия

Под нейролейкемией (НЛ) понимают инфильтрацию бластами мозговых оболочек, корешков нервов, вещества мозга [17, 24, 42]. Различают первичную НЛ и НЛ в структуре рецидива основного заболевания [1, 2, 26]. В зависимости от вида ОЛ частота вовлечения ЦНС различна: у пациентов с миело-моноцитарным и моноцитарным видами лейкоза частота первичного вовлечения ЦНС достигает 30% [16, 22, 24, 25]. Рецидив ОЛ развивается всего у 2–10% больных, при этом частота вовлечения ЦНС не превышает 5–6% [7, 25, 42]. Изолированным ЦНС-рецидивом считают: а) выявление более чем 5 клеток в 1 мкл ликвора при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) и более 10 клеток для остро-

го миелобластного лейкоза (ОМЛ), при этом клетки морфологически однозначно идентифицируются как бласты; б) появление стойкой очаговой неврологической симптоматики и/или выявление структурных внутричерепных изменений на МРТ [8, 19, 37]. Наиболее распространенными неврологическими симптомами при НЛ являются головная боль, нарушение поведения, судорожный синдром, а также вовлечение различных черепных нервов – зрительного, тройничного (особенно нижней ветви), лицевого и др. (рис. 1) [6, 7, 15].

Для энцефалитической формы НЛ необходимо проведение МРТ головного мозга с контрастом [13, 19, 22]. Несмотря на более высокую информативность постконтрастной МРТ над постконтрастной КТ при диагностировании НЛ, оба метода имеют высокие ложно-негативные показатели. При МРТ диагностическая чувствительность, по данным литературы, составляет 30%, при КТ – 58% (рис. 2, 3) [10]. Поиск разнообразных биохимических маркеров НЛ находится в стадии изучения [6].

2. Коагулопатии

По данным клиники SJCRH (St. Jude Children's Research Hospital, США), лабораторные признаки коагулопатии до начала терапии наблюдаются у 3,1% пациентов с ОЛЛ и у 13,8% пациентов с ОМЛ [15]. Коагулопатии при разных вариантах ОЛ могут наблюдаться в структуре гиперлейкоцитоза, инфекций, гипоксии, артериальной гипотензии и пр. [20, 25]. Опасным осложнением ОЛ являются внутричерепные кровоизлияния [22, 23, 37]. Соответствующая иллюстрация представлена на рис. 4.

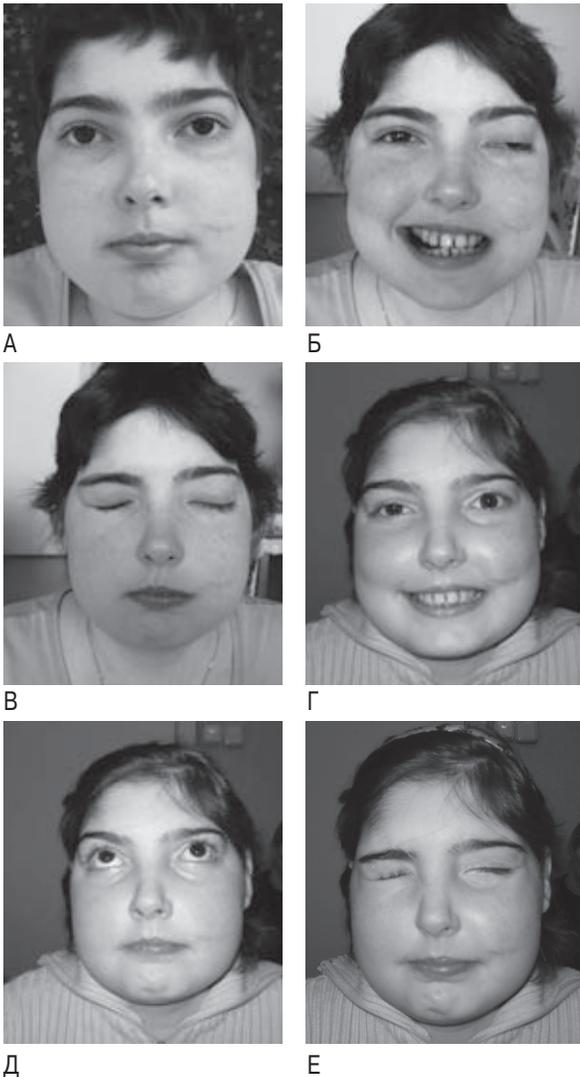


рис. 1: Девочка К.М., 12 лет. Острая невралгия лицевого и глазодвигательного нервов до развития рецидива (А), перед началом терапии (Б, В) и после лечения (Г, Д, Е). Основное заболевание – ОЛЛ. Поздний сочетанный рецидив через 3 года и 3 месяца. Состояние после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток. Реактивация цитомегаловирусной инфекции (сиалоаденит). Жалобы на периодические головные боли в утренние часы. В неврологическом статусе: лагофтальм слева, расходящееся косоглазие при взгляде вверх, перекос рта вправо. Уменьшение неврологической симптоматики после начала химиотерапии. МРТ – без очаговых изменений. В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) – цитоз 1200/3, белок – 0,5 г/л, бласты – 85%.

II. Неврологические осложнения, связанные с проведением терапии

Частота развития нейротоксических реакций (НТР) при лечении ОЛ у детей составляет 3–18%; они в основном обусловлены интратекальным введением метотрексата (МТХ) [8, 15]. В 10% случаев выделяют клинически манифестные формы, в 6–7% – асимптомные НТР [13, 22, 29, 30]. В зависимости от времени введения химиопрепарата, различают немедленные реакции (в течение первого дня после введения), ранние (на

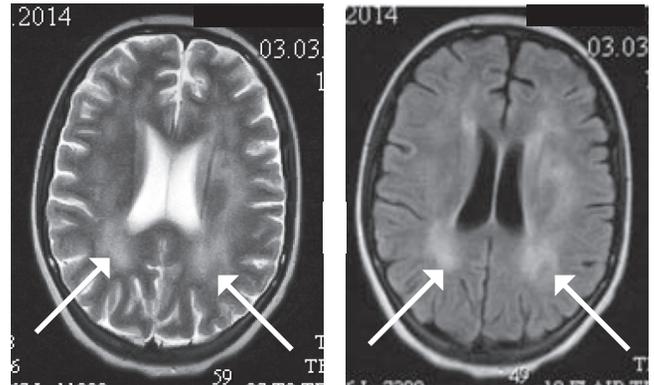


рис. 2: МРТ-картина ОЛЛ (L2/L1, «Compton»-иммунологический вариант, с гипердиплоидией). Поздний комбинированный рецидив в костный мозг и в ЦНС через 3 года 8 месяцев. При поступлении: жалобы на головные боли в течение недели, общую слабость. Очаговой неврологической симптоматики нет. Менингеальные симптомы отрицательные. В анализе крови: бласты – 3%. В ЦСЖ: цитоз – 3200/3, бласты – 97%.

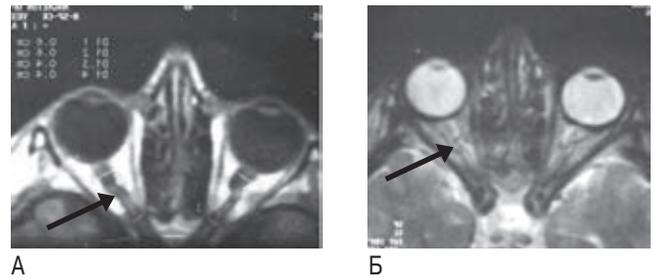


рис. 3: МРТ зрительных нервов. А – T1-взвешенные, Б – T2-взвешенные изображения.

Клинический случай: девочка Б.А., 14 лет. Нейролейкемия, менингоэнцефалитическая форма. Невропатия зрительного нерва. Основное заболевание – острый лимфобластный лейкоз, L2, с общим антигеном, с гипердиплоидией, костно-мозговая ремиссия. Ухудшение состояния за счет появления головной боли и ухудшения зрения на правый глаз. Объективно: правосторонний экзофтальм; мимическая мускулатура симметрична, зрачки D=S. Выявлено ограничение движений левого глазного яблока влево, легкий горизонтальный нистагм вправо. Симптом Кернига (+), ригидность затылочных мышц (+). Осмотрена окулистом: застойные диски зрительных нервов, выраженные изменения сосудов сетчатки, сужение полей зрения и остроты зрения на правый глаз, Vis OD=0,1 Vis OS=0,9, не корригируется. При проведении постконтрастной МРТ выявлены изменения сигнала в T1 и T2 (стрелки), соответствующие периневральному отеку зрительного нерва. Изменение сигнала на T1 и T2 (стрелки) соответствует периневральному отеку зрительного нерва справа. Люмбальная пункция: ЦСЖ мутная, под повышенным давлением, цитоз – 7600/3, за счет бластов. В миелограмме из 3 точек бласты не выявлены.

5–10-й день химиотерапии) и отсроченные НТР (в течение недель/месяцев после начала специфической терапии) [8, 23]. К группе риска по развитию НТР относятся дети старше 10 лет [15, 24, 25]. Наиболее часто из НТР регистрируют задний возвратный синдром лейкоэнцефалопатии и люмбосакральную радикулопатию [18, 29]. На втором месте по частоте – «химический менингит», при котором в ликворе выявляют умеренный гистиоцитарный плеоцитоз при отрицательной полимеразной цепной реакции на инфекционные агенты и отрицательном бактериологическом высеве [6, 37]. В структу-

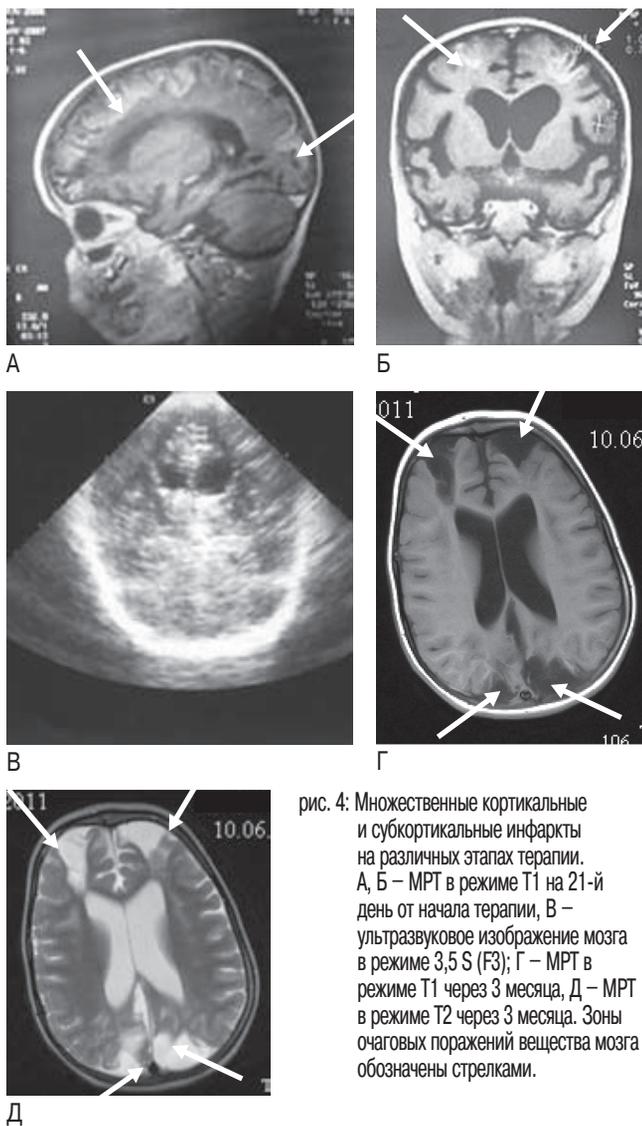


рис. 4: Множественные кортикальные и субкортикальные инфаркты на различных этапах терапии. А, Б – МРТ в режиме Т1 на 21-й день от начала терапии, В – ультразвуковое изображение мозга в режиме 3,5 S (F3); Г – МРТ в режиме Т1 через 3 месяца, Д – МРТ в режиме Т2 через 3 месяца. Зоны очаговых поражений вещества мозга обозначены стрелками.

Д

Клинический случай: девочка Б.Е., 1,8 лет. Основное заболевание – ОМЛ. Диагностика и начальный этап лечения проведены в другом городе. На основании морфологических данных был диагностирован острый миелобластный лейкоз, М2, без палочек Ауэра. Первичная люмбальная пункция: цитоз – 1/3, белок – 0,15 г/л, без бластов. Терапия индукции осложнилась глубокой гипоплазией кровотока и токсико-септическим состоянием с полиорганной недостаточностью. В ДДБ №1 поступила в тяжелом состоянии за счет неврологической симптоматики: сознание отсутствует, взгляд не фиксирует, на обращенную речь не реагирует. Нарушено глотание, дыхание через трахеостому. Выраженный тризм, гиперсаливация, оживление нижнечелюстного рефлекса. Ребенок кормится через зонд. Имеются трофические нарушения в области затылка, на крестце. В миелограмме – 7% бластов. По данным нейросонографии – тривентрикулодилатация, зоны повышенной эхоплотности в лобно-теменных отделах левой гемисферы; базальные цистерны без особенностей. Расширены передние отделы боковых желудочков, грубее слева (рис. 4В). При МРТ головного мозга с контрастом: изменения сигнала, обусловленные различными стадиями ишемически-геморрагического повреждения, более выраженные слева (рис. 4А, Б). Улучшение неврологического состояния через один месяц от начала химиотерапии: уменьшение спастичности в левых конечностях, справа спастичность сохраняется. Девочка начала глотать пищу с ложки, самостоятельно сидит в подушках, интересуется игрушками. Опорность на ноги отсутствует. Дыхание самостоятельное, трахеостома удалена. На контрольных МРТ – выраженные глиозно-атрофические изменения в зонах инфарктов (рис. 4Г, Д).

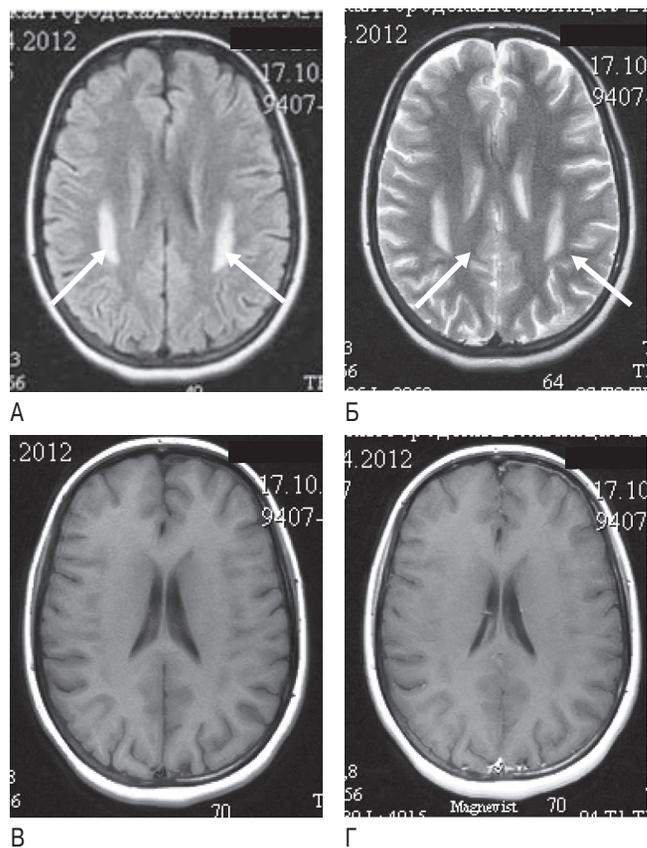


рис. 5: МРТ при ранней нейротоксической реакции. А – режим FLAIR, Б – режим Т2, В – режим Т1, Г – постконтрастное МРТ-изображение.

Клинический случай: девочка К.Я., 16 лет. Ранняя нейротоксическая реакция в виде инсультподобного эпизода с развитием афазии, гемипареза, судорог. Основное заболевание – ОЛЛ. На интратекальное введение высокодозного МТХ развились генерализованные судороги с последующим острым нарушением чувствительности на левой половине лица и в левой руке, нарушением речи по типу моторной афазии. На МРТ – изменения сигнала в теменно-затылочных областях (стрелки), соответствующие острой демиелинизации. Улучшение состояния с полным восстановлением движений и речи через 3 дня. В ликворе – без особенностей. Катамнез – 1,5 года. Жалоб и очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

ре НТР также описаны инсультподобные эпизоды (рис. 5, 6), длящиеся 1–7 дней (средняя продолжительность 5,5 дней), с развитием гемипарезов, дисфазии, дезориентации, головной боли, хореоатетоза, судорог [6, 13, 30].

Патогенез НТР активно изучается: ряд авторов связывают НТР с МТХ-индуцированной недостаточностью фолиевой кислоты и повышением в крови уровня гомоцистеина [38]. На рутинной МРТ при НТР определяют фокусы демиелинизации или микроинсультов, что связано с преходящим вазоспазмом/окклюзией сосудов малого калибра. Это подтверждается при проведении диффузионно-взвешенной МРТ и магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) у 44% пациентов [12, 35].

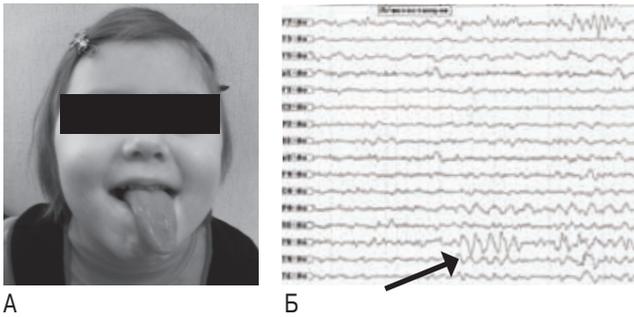


рис. 6: Девочка М.А., 5 лет. Ранняя нейротоксическая реакция в виде инсультподобного эпизода с судорогами, центральным парезом языка слева. Отсроченные речевые и поведенческие нарушения. А – вид ребенка через 15 дней после эпизода судорог; Б – электроэнцефалограмма через 11 дней после инсультподобного эпизода. Основное заболевание – ОЛЛ. На этапе индукции и поддерживающей терапии развился атонический приступ с нарушением сознания. В неврологическом статусе выявлена девиация языка влево (рис. 6А), гипотония артикуляционной мускулатуры, гиперсаливация, нарушена походка с варусно-приведенной установкой стоп, больше слева. На МРТ – легкие атрофические изменения диффузного характера. На ЭЭГ – очаговые эпилептиформные изменения в виде острых волн правой лобно-височной области (стрелка). Катамнез – 2 года. Речь нечистая, плохо выговаривает свистящие, шипящие, звуки «л», «р», имеется координаторная неловкость. Сохраняется девиация языка влево, легкая анизорефлексия с ног (S>D). Патологических знаков нет. В поведении отмечается слабый самоконтроль, снижение концентрации внимания, склонность к аффектам. Знает буквы, по слогам не читает.

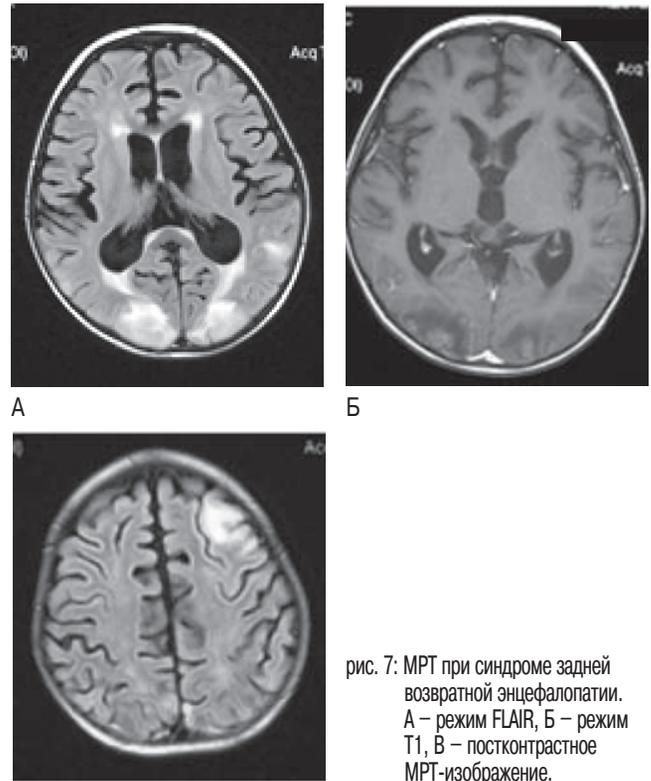


рис. 7: МРТ при синдроме задней возвратной энцефалопатии. А – режим FLAIR, Б – режим T1, В – постконтрастное МРТ-изображение.

В

Клинический случай: мальчик Н.А., 6 лет. Основное заболевание – ОЛЛ, 3 месяца после гаплоидентичной трансплантации костного мозга. В связи с развитием хронической реакции «трансплантант против хозяина» больной получал циклоспорин. На фоне терапии развился синдром некупируемой артериальной гипертензии (200/120 мм рт. ст.) с фокальными судорогами 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. На МРТ – изменения сигнала, соответствующие отеку в области коры левой лобной доли и в веществе затылочных долей с двух сторон.

заболеваниями составляет 12%. ЦСТ чаще развивается в верхнем сагиттальном (49,4%) и поперечном (57%) синусах [3]. Результатом развития ЦСТ являются ишемические инсульты в кортикальных и субкортикальных областях, которые на 2–3-й неделе заболевания претерпевают геморрагическую трансформацию [3, 4]. При переходе тромбоза на глубокие вены мозга развиваются двусторонние инфаркты подкорковых ядер и мозжечка [10].

Клиническая картина ЦСТ включает острую цефалгию, судороги и фокальный неврологический дефицит, соответствующий области ишемического инфаркта [3]. Возможно как спонтанное разрешение ЦСТ за счет реканализации тромба, так и катастрофическое быстрое развитие внутричерепной гипертензии [4, 5, 23]. Летальность при ЦСТ у детей составляет 10–14%, что определяется обширностью вовлечения паренхимы мозга [23, 28]. Для верификации ЦСТ (рис. 8) используют МР-венографию и особую последова-

Синдром задней возвратной энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) – клинкорadiологический симптомокомплекс, представляющий собой сочетание острой энцефалопатии и интраскопических признаков очагового отека вещества мозга (рис. 7). PRES регистрируют чаще в кортикальных/субкортикальных областях затылочных или лобных долей, реже – в подкорковых ганглиях и стволе мозга [18, 25, 37, 40]. Патогенез PRES в настоящее время до конца не изучен. Считают, что PRES обусловлен нарушением ауторегуляции церебральных артериол на фоне артериальной гипертензии [11]. Клинически PRES проявляется разнообразной очаговой неврологической симптоматикой и генерализованными судорогами [12, 40]. Неврологические симптомы регрессируют быстрее интраскопических изменений: снижение церебральной перфузии может сохраняться около одного года, что подтверждено при диффузионно-взвешенной МРТ [18, 25, 37].

3. Неврологические осложнения, связанные с нарушением гемостаза

Частота развития коагулопатии у больных с ОЛЛ на фоне химиотерапии составляет 1,1–7% и обусловлена рядом факторов, основными из которых являются гиперлейкоцитоз, обезвоживание, системное воспаление [10, 23, 28]. В 1–2% случаев коагулопатия индуцируется введением аспарагиназы [21]. По данным литературы, риск развития тромбоза церебрального синуса (ЦСТ) у больных с онкологическими

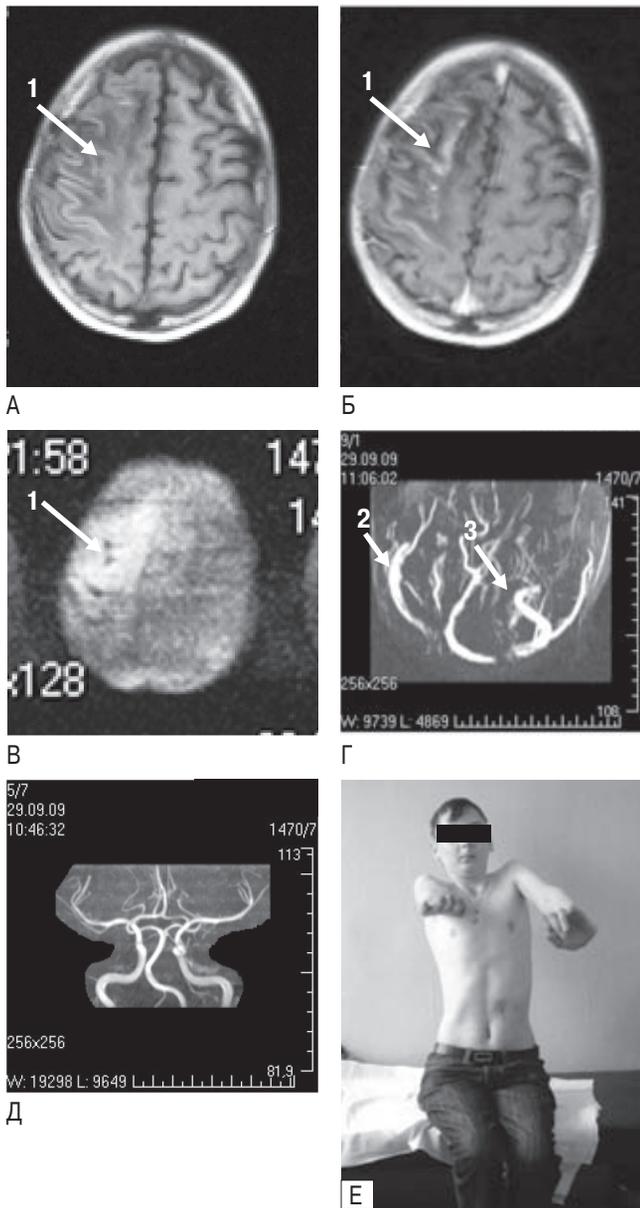


рис. 8: Мальчик Ч.В., 17 лет. Церебральный синус-тромбоз с вовлечением сагиттального и правого поперечного синусов. А – МР-изображение в режиме T1; Б – постконтрастное МР-изображение в режиме T1; В – диффузионно-взвешенное МР-изображение; Г – МР-венография; Д – МР-ангиография; Е – общий вид ребенка. Ишемический инфаркт правой гемисферы (1), нарушение кровотока в правом поперечном (2) и верхнем сагиттальном синусах (3). Основное заболевание – ОЛЛ. Поздний изолированный рецидив: нейролейкемия, менингеальная форма. Через 2 года после аллогенной неродственной трансплантации костного мозга на фоне введения аспарагиназы во сне развился эпилептический статус, в связи с чем больной переведен на ИВЛ. ЦСЖ: цитоз – 6/3, белок – 1,2 г/л, глюкоза – 5,8 мм/л. В неврологическом статусе (после купирования статусного состояния) отмечается слева.

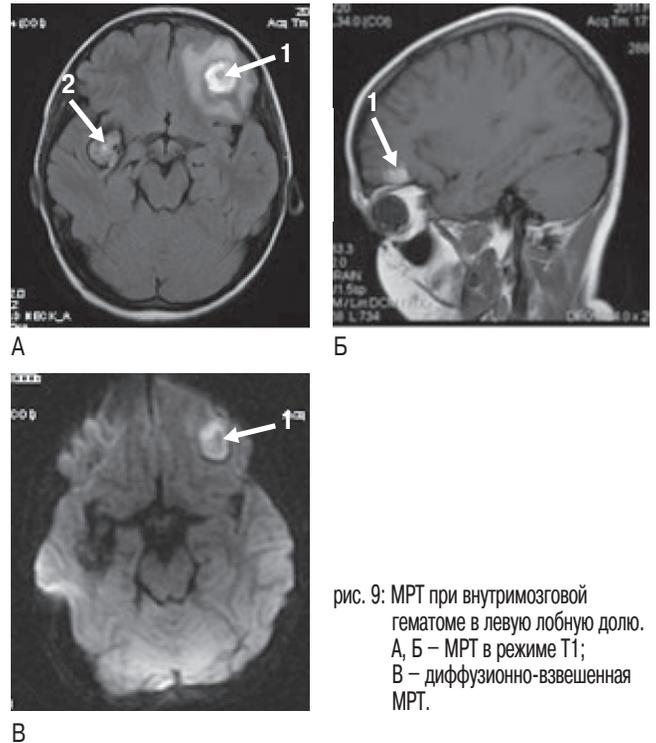


рис. 9: МРТ при внутримозговой гематоме в левую лобную долю. А, Б – МРТ в режиме T1; В – диффузионно-взвешенная МРТ.

Клинический случай: мальчик Г.И., 12 лет. Основное заболевание – острый бифенотипический лейкоз. Внутримозговое кровоизлияние развилось на 80-й день после родственной трансплантации костного мозга. Жалобы на интенсивную головную боль. В неврологическом статусе – положительные симптом Кернига и верхний симптом Брудзинского, без очаговой патологии. На МРТ: признаки внутримозгового кровоизлияния в левой лобной области (1), кавернозная мальформация ветви средней мозговой артерии справа (2). В клиническом анализе крови – тромбоцитопения. В ЦСЖ – без патологических изменений.

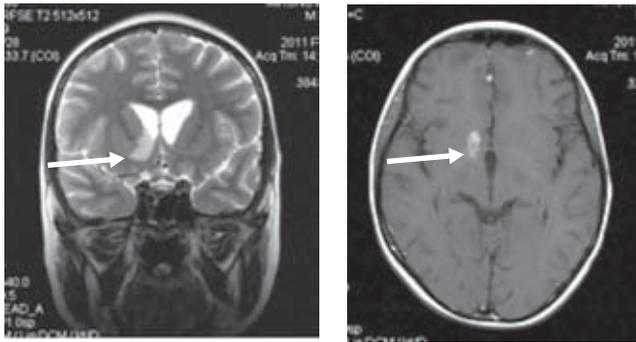
тельность МРТ – GRE T12-D FLASH, при которой снижаются артефакты от венозных синусов [19, 37]. Необходимо учитывать, что постконтрастная КТ может оказаться ложнонегативной в выявлении ЦСТ в 10–40% случаях [3, 4].

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) у больных с ОЛ встречаются с частотой 2–18% и определяются этапом химиотерапии (рис. 9). Их частота на этапе индукции достигает 33%, снижаясь до 5% при постиндукционной химиотерапии [13, 25].

4. Неврологические осложнения, обусловленные инфекционными процессами

Риск развития оппортунистических инфекций (рис. 10) связан как с самой лейкоемией, так и с химиотерапией, вызывающей состояние длительной миело/иммуносупрессии. Выраженность и длительность фебрильной нейтропении зачастую является индикатором текущей инфекции [25, 33].

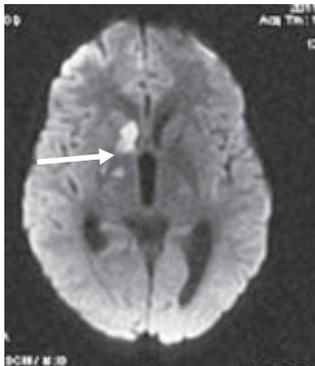
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) представляет собой хроническую демиелинизирующую энцефало-



А

Б

рис. 10: МРТ при менингоэнцефалите, вызванном *Pseudomonas aeruginosa*. Представлены МР-изображения очаговых изменений в правой гемисфере в проекции подкорковых ядер (хвостатое ядро, внутренняя капсула, таламус). А – режим Т2; Б – режим Т1 с контрастным усилением; В – диффузионно-взвешенное МРТ-изображение.



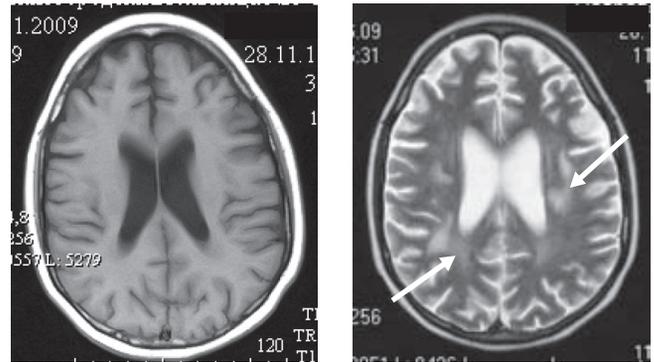
В

Клинический случай: мальчик И.В., 11 лет. 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, угнетение сознания до 9 баллов по Шкале комы Глазго. Через 4 дня – развитие фокальных судорог с вовлечением левой руки. ЦСЖ: цитоз – 4000/3, нейтрофилы – 98%, белок – 2,5 г/л, глюкоза 2,29 – мм/л. При микробиологическом исследовании – положительный рост культуры *Pseudomonas Aeruginosa*. При МРТ выявлены очаговые изменения в области подкорковых ганглиев справа (стрелки).

патию вирусной этиологии с преимущественным поражением олигодендроцитов [9]. Диффузионно-взвешенная МРТ и МР-трактография (рис. 11) используются для определения активности процесса. Определенное значение может иметь и КТ (рис. 12). Диагноз устанавливают на основе ДНК к JC-вирусу в ЦСЖ или при биопсии [14, 32].

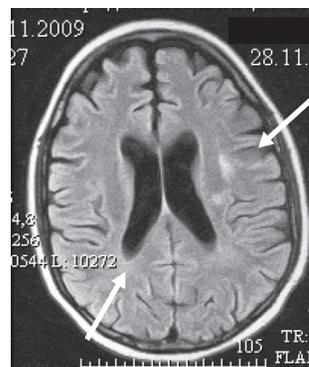
5. Неврологические осложнения, связанные с проведением крианиального облучения

Лучевую терапию (ЛТ) назначают 5–25% пациентам группы высокого риска при ОЛЛ [25, 42]. Она может осложниться прогрессирующей постлучевой лейкоэнцефалопатией, минерализационной ангиопатией, оппортунистической инфекцией (бактериальной или грибковой), некротизирующей постлучевой энцефалопатией, миелопатией, развитием вторичных опухолей [41]. В зависимости от срока развития различают раннюю (рис. 13) и позднюю постлучевую энцефалопатию (ПЛЭ). ПЛЭ развивается в



А

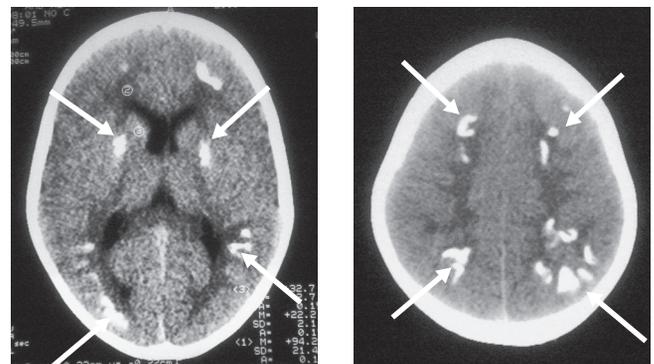
Б



В

рис. 11: МРТ при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. А – режим Т1, Б – режим Т2, В – режим FLAIR.

Клинический случай: мальчик П.В., 14 лет. Основное заболевание – ОЛЛ. На этапе поддерживающей терапии развился судорожный приступ с симптомом афазии, дизартрии, нарушением механики дыхания. В неврологическом статусе – общемозговая симптоматика, ребенок в сознании. При МРТ – множественные очаги изменения сигнала в белом веществе обоих полушарий (стрелки). Заболевание имело волнообразное течение с прогрессирующим течением. Смерть наступила через 1,5 года от внезапной остановки дыхания.



А

Б

рис. 12: КТ при цитомегаловирусном энцефалите (исход заболевания).

Клинический случай: мальчик К.Я., 5 лет. Основное заболевание – ОЛЛ. При проведении поддерживающей терапии отмечались повторные эпизоды глубокой депрессии кроветворения. Методом полимеразной цепной реакции в костном мозге и ликворе выявлен вирус цитомегаловируса. Многократно регистрировали полиморфные судороги: эпизоды возбуждения, сопровождавшиеся острой атаксией и гиперсаливацией, потеря сознания. Катамнез – 3 года. У ребенка выявляются когнитивные и поведенческие нарушения – расторможенность, гиперактивность, нарушение памяти и внимания. Речь невнятная, односложная. На КТ – множественные гиперденсивные очаговые изменения в области церебральных сосудов базальных ганглиев, таламуса, белого и серого вещества больших полушарий (стрелки).

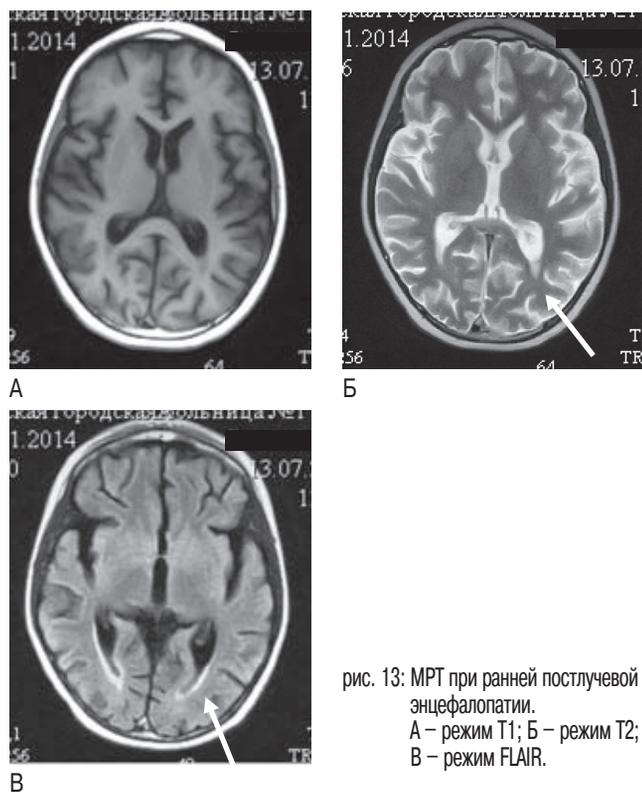


рис. 13: МРТ при ранней постлучевой энцефалопатии.
А – режим T1; Б – режим T2;
Б' – режим FLAIR.

Клинический случай: Мальчик Ф.Я., 7 лет. Основное заболевание – ОЛЛ. После интенсивного курса химиотерапии ребенку назначена лучевая терапия в суммарной дозе 12 Грей. После лучевой терапии и введения триплета отмечали многократную рвоту, головную боль. Через 47 дней ребенок поступил в стационар с жалобами на сонливость и лихорадку. В ЦСЖ: цитоз – 2/3 клеток за счет лимфоцитов, белок – 0,15 г/л. Гормональная терапия улучшила состояние. При МРТ выявлены изменения сигнала, соответствующие демиелинизации в перивентрикулярном веществе задних отделов больших полушарий (стрелки). При попытке отмены стероидов развился рецидив лихорадки. Общая длительность приема стероидов составила более 3 месяцев.

Список литературы

1. Вильчевская Е.В. Поздние осложнения профилактики нейрорлейкемии для нервной системы детей с острым лимфобластным лейкозом. Укр. журн. гематол. Трансфузиол. 2002; 4: 25–29.
2. Зильбер Л.А. Об изучении этиологии и иммунологии опухолей. Вопр. онкол. 2005; 2: 148–153.
3. Чучин М.Ю., Ушакова Л.В. Тромбоз церебральных синусов отогенной природы в практике детского невролога. Педиатрия 2009; 6: 55–60.
4. Byrd J.C., Edenfield W.J., Shields D.J. et al. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. J Clin Oncol 1995; 13: 1800–1816.
5. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood 2006; 108: 2216–2222.
6. Castelli R., Ferrari B., Corelezzi A. Thromboembolic complications in malignant haematological disorders. Curr. Vasc. Pharmacol. 2010; 8: 482–494.

среднем через 45 дней после окончания ЛТ и проявляется повышенной сонливостью, фебрильной лихорадкой. В отдаленном периоде развиваются нарушение восприятия, памяти, дезадаптация. На МРТ выявляют диффузную демиелинизацию с преимущественным вовлечением белого вещества субкортикальных отделов [41].

6. Отдаленные последствия химиотерапии

Через 2–3 года после окончания лечения ОЛ у 2–3% детей могут диагностировать лейкоэнцефалопатию. Данное состояние характеризуется преимущественным вовлечением пирамидного тракта или мозжечка, выявляются когнитивные или поведенческие нарушения, вероятен риск развития эпилепсии [1, 6, 17, 20]. Тяжесть лейкоэнцефалопатии соответствует обширности поражения белого вещества и коррелирует с удлинением времени релаксации в режимах T1 и T2 МРТ [27].

С помощью диффузионно-тензорной МРТ изучены проводящие пути, наиболее подверженные повреждению: чаще изменения выявляют в переднем, верхнем, заднем трактах лучистого венца и верхнем продольном пучке, которые связаны с когнитивными функциями [33]. МРС признается самым чувствительным в выявлении отдаленных последствий химиотерапии: уменьшение соотношений NAA/Cr и Cho/Cr встречается в течение 6–12 лет у 31% детей, получавших криоабляцию и химиотерапию [34].

Возможное развитие рецидивов и отсроченных осложнений со стороны ЦНС определяет необходимость в неврологическом наблюдении детей с ОЛЛ в течение 5 лет после окончания лечения с кратностью один раз в 6 месяцев [39, 41].

7. Chamberlain M.C. Leukemia and the nervous system. Medicine Current Oncology Reports. Cancer Neurology in Clinical Practice. 2008. Part VII: 555–565.
8. Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. Oncologist 2008; 9: 967–977.
9. Ficek K., Blamek S., Sygula D. et al. Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy. Acta Neurochir. Suppl. 2010; 106: 195–197.
10. Hernández B., Dronda F., Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Expert Opin. Pharmacother. 2009; 3: 403–416.
11. Hopkins T.J., Raducan V., Sioutos N. Lumbar lymphoma presenting as psoas abscess/epidural mass with acute cauda equina syndrome. A case report. Spine 1993; 18: 774–778.
12. Horowitz N., Brenner B. Thrombophilia and cancer. Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2008; 3-4: 131–136.

13. Ishimori M.L., Pressman B.D., Wallace D.J., Weisman M.H. Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE? *Lupus* 2007; 16: 436–443.
14. Kobayashi Y., Takahashi S., Mizuno T. et al. Acute promyelocytic leukemia with CNS leukemia – a report of two cases. *Gan. No Rinsh.* 1988; 34: 1153–1158.
15. Küker W., Bader P., Herrlinger U. Transient encephalopathy after intrathecal methotrexate chemotherapy: diffusion-weighted MRI. *J. Neuro-Oncology* 2005; 73: 47–49.
16. Kun L.E. Leukemias in children. *Pediatr. Rad. Oncol.* 2007; 7: 15–39.
17. Kuroda Y., Kosugi M. Clinical characteristics, diagnostic criteria and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nippon Rinsho* 2007; 8: 1501–1505.
18. Laningham F.H., Kun L.E., Wilburn R.E. et al. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology* 2007; 49: 873–888.
19. Laningham F.H., Kun L.E., Wilburn R.E. et al. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology* 2007; 11: 873–888.
20. Mandrell B.N. The genetic profile and monitoring of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *J. Pediatr. Nurs.* 2009; 24: 173–178.
21. Mennes M., Stiers P., Vandenbussche E. Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; 44: 478–486.
22. Morris E.B., Laningham F.H., Sandlund J.T., Khan R.B. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; 48: 152–159.
23. Newton H.B., Jolesz F.A. Handbook of neuro-oncology neuroimaging. Elsevier Science & Technology Books, 2007.
24. Peterson B.A., Brunning R.D., Bloomfield C.D. et al. CNS involvement in acute nonlymphocytic leukemia: a prospective study of adults in remission. *Am. J. Med.* 1987; 83: 464–470.
25. Phipps S., Rai S.N., Leung W.H. et al. Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *J. Clin. Oncol.* 2008; 20/26 (12): 2027–2033.
26. Piatkowska-Jakubas B., Krawczyk-Kuliś M., Giebel S. et al. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 664–669.
27. Porto L., Kieslich M., Schwabe D. Central nervous system imaging in childhood leukaemia. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2082–2090.
28. Priest J.R., Ramsay N.K., Latchaw R.E. Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer J. Clinicians* 2006; 7: 1548–1554.
29. Priest J.R., Ramsay N.K., Latchaw R.E. Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer J. Clinicians.* 2006; 7: 1548–1554.
30. Pui C.H., Campana D., Pei D. et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2730–2741.
31. Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 166–178.
32. Ravandi F., Cortes J., Estrov Z. et al. CD56 expression predicts occurrence of CNS disease in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Res.* 2002; 26: 643–649.
33. Reddick W.E., Laningham F.H., Glass J.O. et al. Quantitative morphologic evaluation of magnetic resonance imaging during and after treatment of childhood leukemia. *Neuroradiology* 2007; 49: 889–904.
34. Sagduyu A., Sirin H., Mulayim S. et al. Cerebral cortical and deep venous thrombosis without sinus thrombosis: clinical MRI correlates. *Acta Neurol. Scand.* 2006; 114: 254–260.
35. Sandovala C., Kutschera M., Jayabosea S., Tennerb M. Neurotoxicity of intrathecal methotrexate: MR imaging findings. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 1887–1890.
36. Santoro N., Giordano P., Del Vecchio G.C. et al. Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27: 153–157.
37. Schmiegelow K., Vestergaard T., Nielsen S. M., Hjalgrim H. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. *Leukemia* 2008; 22: 2137–2141.
38. Shah R., Bag A.K., Chapman P. R., Curé J.K. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin. Radiol.* 2010; 65: 431–439.
39. Skoczeń S., Balwierz W., Krocicka S. Late neurological complications after termination of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Przegl. Lek.* 2004; 61 (Suppl. 2): 76–80.
40. Skoczeń S., Balwierz W., Krocicka S. et al. Late neurological complications after termination of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lek.* 2004; 61 (Suppl. 2): 76–80.
41. Skórzewska A., Bidziński A. Changes in hippocampal amino acid concentrations after chronic administration of corticosterone. *Pharmacol. Rep.* 2007; 59: 763–772.
42. Stanulla M., Schaffeler E., Arens S. et al. GSTP1 and MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Hematol.* 2005; 81: 39–44.
43. Steffen-Smith E.A., Wolters P.L., Albert P.S. et al. Detection and characterization of neurotoxicity in cancer patients using proton MR spectroscopy. *Childs Nerv. Syst.* 2008; 24: 807–813.
44. Surapaneni U.R., Cortes J.E., Thomas D. et al. 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 institution. *Cancer* 2002; Apr. 16(4): 773–780.
45. Taub J.W., Ge Y. The prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lymphoma* 2004; 45: 19–25.
46. Ulu E.M., Töre H.G., Bayrak A. et al. MRI of central nervous system abnormalities in childhood leukemia. *Diagn. Interv. Radiol.* 2009; 15: 86–92.
47. Unal S., Varan A., Yalcin B. Evaluation of thrombotic children with malignancy. *Ann. Hematol.* 2005; 84: 395–399.
48. von der Weid N.X. Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Support Care Cancer* 2008; Apr. 16(4): 339–345.
49. Won S.C., Han J.W., Choi S.Y., Lyu C.J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood with hematologic/oncologic diseases. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009; 31: 505–508.
50. Wong C.S., A. J. Van der Kogel. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol. Interv.* 2004; 4: 273–284.
51. Yeoh E.J., Ross E., Shurtleff S.A. et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1: 133–143.
52. Zuccoli G., Pipitone N., De Carli N., et al. Acute spinal cord compression due to epidural lipomatosis complicated by an abscess: magnetic resonance and pathology findings. *Eur. Spine J.* 2010; 19 (Suppl.2): 216–219.

Neurological complications in acute leukemia in children

L.M. Shchugareva, A.S. Iova, O.V. Ivanova, E.G. Boychenko, I.A. Garbuzova, N.V. Stancheva,
S.N. Bondarenko, T.A. Khutornaya, L.S. Zubarovskaya

*North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov;
Municipal Hospital for Children № 1;
Institute of Pediatric Hematology and Transplantology named after R.M. Gorbacheva,
Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov (Saint-Petersburg)*

Keywords: acute leukemia, children, neurological complications, neuroimaging.

The success of treatment of acute leukemia in children is determined by the biological type of the disorder, the volume of the tumor mass, extramedullary manifestations and toxic complications resulting from chemotherapy. Analysis of risk

factors, clinical data and neuroimaging may help to clarify the cause of the pathology of the central nervous system and to select the optimal method of treatment.

Контактный адрес: Шугарева Людмила Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. детской невропатологии и нейрохирургии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, врач-невролог Детской городской больницы № 1. 198205 Санкт-Петербург, улица Авангардная, д. 14. Email: neurodoctor@mail.ru

Иова А.С. – зав. каф. детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ;

Иванова О.В. – врач лучевой диагностики Детской городской больницы №1;

Бойченко Э.Г. – зав. отд. лейкозов и химиотерапии Детской городской больницы №1;

Гарбузова И.А. – врач-гематолог отд. лейкозов и химиотерапии Детской городской больницы №1;

Станчева Н.В. – зав. отд. трансплантации костного мозга для детей Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ;

Бондаренко С.Н. – рук. взрослого отделения трансплантации костного мозга Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой СПбГМУ;

Хуторная Т.А. – асп. каф. детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ, врач-невролог отд. трансплантации костного мозга для детей Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ;

Зубаровская Л.С. – проф. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.