

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2018 Том 10 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@igbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Эпилепсия при лимфопролиферативном синдроме у детей

Щедеркина И. О.¹, Тиганова О. А.^{1,2}, Колтунов И. Е.¹,
Натрусова Н. В.¹, Кондратчик К. Л.¹,

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Морозовская детская городская клиническая больница департамента здравоохранения
города Москвы» (Добрынинский 4-й пер., 1/9, Москва 119049, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
(ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия)

Резюме

Данные о частоте развития эпилепсии в ранние и отдаленные сроки у детей с лимфопролиферативными заболеваниями значительно разнятся. Этиология судорог у педиатрических пациентов с гемобластозами при проведении полихимиотерапии может быть разнообразной: дисметаболические, инфекционные, токсические, ишемические, постгеморрагические. Тактика невролога во многом зависит от причин, вызвавших пароксизмальные состояния. Особенности течения гемобластозов и влияние полихимиотерапии определяют выбор и сроки назначения противосудорожной терапии. В статье приводятся истории болезней детей с острыми лимфобластными лейкозами и развившимися эпилептическими приступами, с анализом их возможных причин.

Ключевые слова

Эпилепсия у детей, лимфобластный лейкоз, нейротоксичность, обратимая задняя лейкоэнцефалопатия.

Статья поступила: 17.04.2018 г.; в доработанном виде: 25.05.2018 г.; принята к печати: 22.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Щедеркина И. О., Тиганова О. А., Колтунов И. Е., Натрусова Н. В., Кондратчик К. Л. Эпилепсия при лимфопролиферативном синдроме у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 83-94. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.083-094.

Epilepsy in children with lymphoproliferative syndrome

Schederkina I. O.¹, Tiganova O. A.^{1,2}, Koltunov I. E.¹, Natrusova N. V.¹, Kondratchik K. L.¹

¹ Morozov Children's Clinical Hospital (1/9 Dobryninskiy 4-y per., Moscow 119049, Russia)

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Summary

There are considerable variations in the reported incidence of early and late epilepsy in children with lymphoproliferative diseases. The etiology of seizures in pediatric patients with hemoblastosis during polychemotherapy can be diverse: dysmetabolic, infectious, toxic, ischemic, posthemorrhagic. The treatment strategy selected by the neurologist largely depends on the causes of the paroxysmal conditions. When choosing the anti-seizure therapy one should consider the course of hemoblastoses and the possible effects of polychemotherapy. The article presents pediatric cases and the analysis of acute lymphoblastic leukemia with developing epileptic seizures.

Key words*Epilepsy in children, lymphoblastic leukemia, neurotoxic, reversible posterior leukoencephalopathy.***Received:** 17.04.2018; **in the revised form:** 25.05.2018; **accepted:** 22.06.2018.**Conflict of interests**

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citationSchederkina I. O., Tiganova O. A., Koltunov I. E., Natrusova N. V., Kondratchik K. L. Epilepsy in children with lymphoproliferative syndrome. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (2): 83-94. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.083-094. (in Russian).**Corresponding author**

Address: 1/9 Dobryninskiy 4-y per., 119049 Moscow, Russia.

E-mail address: schederkina@mail.ru (Schederkina I. O.).

В структуре онкологических заболеваний у детей гемобластозы стоят на первом месте. На долю острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) приходится 75% всех лейкозов и 25% всех злокачественных новообразований у детей [1]. В последние десятилетия эффективность их лечения достигает 80% случаев, но при этом одновременно увеличивается частота как ранних, так и отсроченных осложнений со стороны нервной системы. Неврологические нарушения при лейкомиях подразделяются на две основные категории: к первичным относится инфильтрация центральной нервной системы (ЦНС) лейкоэмическими клетками (нейролейкоз), к вторичным – осложнения, возникающие вследствие течения заболевания или вследствие проводимой терапии (табл. 1).

Наибольшую сложность представляет дифференциальная диагностика между транзиторными состояниями, возникающим на фоне проводимой полихимиотерапии (ПХТ) и проявляющимися структурными изменениями в веществе головного мозга из-за неспецифичности клинических проявлений. К основным неврологическим симптомам, которые наиболее часто встречаются у пациентов с ОЛЛ, относятся: нарушение уровня сознания, общемозговая симптоматика (головная боль, рвота), очаговый неврологический дефицит различной степени тяжести, пароксизмальные состояния (дисметаболические судороги, эпилептические приступы, в т.ч. и бессудорожные).

Изменение уровня сознания отмечается у части больных, получающих ПХТ, и в большинстве случаев обусловлено более чем одной причиной. Причинами нарушения уровня сознания (рис. 1) могут являться: активное течение и прогрессия основного заболевания ввиду первичной резистентности; отсутствие эффекта от проводимой терапии (первичная опухоль ЦНС, метастатическая опухоль, лейкоэмический менингит, гиперлейкоцитоз); непосредственное токсическое воздействие химиопрепаратов; инфекцион-

ные и цереброваскулярные осложнения (менингиты, энцефалиты различной этиологии, абсцесс головного мозга, септический шок); лучевая терапия (пострадиологический синдром сомнолентности); сопутствующая лекарственная терапия (антидепрессанты, наркотические анальгетики), а также судороги и постприступные состояния.

Перечисленные выше факторы, вызывающие нарушение сознания, могут также являться причиной развития пароксизмальных состояний, в т.ч. судорожных приступов и бессудорожного эпилептического статуса. Своевременная диагностика эпилептических приступов с ранним началом противосудорожной терапии часто затруднена из-за тяжести состояния по основному заболеванию, минимально-

Таблица 1. Вторичные осложнения со стороны нервной системы (вследствие заболевания или индуцированные терапией).

Table 1. Secondary neurological complications associated with the disease or induced by the therapy.

1. Цереброваскулярные осложнения: – кровоизлияния – инфаркт – синус тромбоз
2. Инфекционные осложнения: – паренхиматозные – оболочечные (менингиты)
3. Лекарственно индуцированная нейротоксичность: – менингиты – лейкоэнцефалопатия
4. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES- reversible posterior leukoencephalopathy)
5. Осложнения, индуцированные лучевой терапией: – лейкоэнцефалопатия – минерализующие микроангиопатии – скрытые сосудистые мальформации вследствие лучевой терапии
6. Паренхиматозная атрофия
7. Вторичные опухоли мозга



Рисунок 1. Причины нарушения сознания при лейкозах у детей.

Figure 1. Causes of impaired consciousness in children with leukemia.

сти и неспецифичности клинических проявлений. Электроэнцефалография и нейровизуализация проводится только при появлении неврологической симптоматики, поэтому при возникновении пароксизмального состояния часто отсутствуют исходные данные о функциональном состоянии головного мозга до начала терапии, а зарегистрированные изменения трактуются как впервые возникшие.

В литературе встречаются отдельные сообщения, посвященные особенностям состояния биоэлектрической активности коры головного мозга у детей с лимфоидными опухолями. Так, Е.И. Кузнецовой и Н.Л. Горбачевской был проведен сравнительный анализ ЭЭГ у детей до начала лечения и на фоне полихимиотерапии [2]. Авторы отмечают, что у всех детей с лимфоидными опухолями уже до начала лечения отмечаются изменения биоэлектрической активности коры головного мозга, при этом у 1/3 детей – значительные изменения. Во время программной ПХТ отрицательная динамика на ЭЭГ фиксировалась в 48% наблюдений в виде нарастания мощности тета-активности и бета-2-частот при снижении возрастного альфа-ритма ($p < 0,05$). Авторы приходят к выводу, что выявленные изменения могут вызываться токсическим влиянием опухоли, сопутствующими расстройствами нейромедиаторного обмена, а также токсическим влиянием химиотерапии. Сни-

жение значений спектральной мощности в альфа-диапазоне частот и увеличение мощности бета-диапазона, возможно, связаны с повышенной активацией подкорковых структур на фоне снижения функциональной активности префронтальной коры под влиянием ПХТ.

Для лечения лимфопролиферативных заболеваний используются международные стандартизированные протоколы: В-NHL-BFM-2004 – для лечения лимфомы Беркитта, ALL-MB-2015 – для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (табл. 2 и 3) [3].

К основным используемым препаратам относятся: глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон), антибиотики из группы антрациклинов (доксорубин, даунорубин), средства растительного происхождения (винкристин), антиметаболиты (меркаптопурин, метотрексат, цитарабин), алкилирующие препараты (циклофосфамид, ифосфамид), моноклональные антитела (ритуксимаб) и ферментативный препарат – аспарагиназа [4].

Судороги наблюдаются у 20% больных с опухолевой инфильтрацией оболочек мозга и метастазами в головной мозг. Наиболее частые причины судорог представлены в **таблице 4**.

Метотрексат (MTX) используется на всех этапах ПХТ в протоколах лечения гемобластозов. Несмотря на различные способы введения (перорально, вну-

Таблица 2. Программа лечения лимфомы Беркитта. Протокол B-NHL-BFM-2004.**Table 2.** The treatment regimen for patients with of Burkitt's lymphoma. Protocol B-NHL-BFM-2004.

Профаза	Преднизолон (PRED) или дексаметазон (DEXA), Циклофосфамид (CFM), Метотрексат (MTX), Циторабин (ARA-C)
Блок А	PRED/DEXA, Ифосфамид (IFO), MTX, ARA-C, Этопозид (VP-16)
Блок В	PRED/DEXA, CFM, MTX, Доксорубин (DOX), ARA-C
Блок АА	PRED/DEXA, IFO, MTX, Винкристин (VCR), ARA-C, VP-16
Блок ВВ	PRED/DEXA, IFO, MTX, VCR DOX, ARA-C
Блок СС	PRED/DEXA, Виндезин, ARA-C, VP-16, MTX
	Ритуксимаб

тривенно, интратекально), токсичность его остается высокой. В St. Jude Children's Research Hospital был проведен ретроспективный анализ случаев развития метотрексат-индуцированной нейротоксичности у детей, получающих лечение по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Описываются как бессимптомные случаи нейротоксичности, так и с развитием судорожных приступов и очаговой неврологической симптоматикой. При попытке анализа причин нейротоксичности выявлены вероятные генетические маркеры гиперчувствительности к метотрексату: TRIO, PRKG1, ANK1, COL4A2, NTN1, and ASTN2. Исследователи пришли к выводу, что в большинстве случаев метотрексат-индуцированные изменения, выявленные при нейровизуализации, были обратимы [6].

V. J. Foster, F.W. van Delft с соавт. полагают, что индуцированная MTX нейротоксичность может возникать также вследствие межлекарственного взаимодействия и низкого уровня витамина В12, потенцирующего токсичность препарата. Большинство назначаемых сопутствующих препаратов при ОЛЛ у детей реализуют свое действие через сходный фолатный биосинтетический путь, как и MTX, и/или снижают функциональный уровень витамина В12, способствуя нарастанию токсичности MTX.

Противолейкозное действие метотрексата основано на ингибировании дигидрофолатредуктазы (DHFR), что снижает количество тетрагидрофолата (THF), который, в свою очередь, используется для синтеза ДНК, дефицит которого приводит к гибели клеток. Восстановление тетрагидрофолата в результате его метаболизма приводит также к уменьшению синтеза метионина из гомоцистеина. Метионин затем превращается в S-аденозил метионин (SAM), метил-донор, который играет ключевую роль в образовании миелиновых оболочек. Производные же гомоцистеина явля-

Таблица 3. Фазы терапии острого лимфобластного лейкоза и основные используемые препараты (Протокол ALL-MB-2015).**Table 3.** The treatment regimen for patients with acute lymphoblastic leukemia (Protocol ALL-MB-2015).

Индукционная терапия	Преднизолон (PRED) или дексаметазон (DEXA), винкристин (VCR), даунорубин (DNR), аспарагиназа (L-ASP), метотрексат (MTX), циклофосфамид (CFM), цитарабин (ARA-C), 6-меркаптопурин (6-MP)
Консолидирующая терапия	6-MP, MTX, L-ASP
Реиндукционная терапия	DEXA, L-ASP, доксорубин (DOX), VCR, ARA-C, CFM
Поддерживающая терапия	6-MP, MTX.

Таблица 4. Причины судорог у онкогематологических больных [5].**Table 4.** Causes of seizures in onco-hematology patients [5].

Опухоль	Первичная, метастатическая, инфильтрация мозговых оболочек, кровоизлияние, окклюзионная гидроцефалия
Инфекция	Бактериальная, грибковая, паразитарная, вирусная
Метаболические нарушения	Печеночная энцефалопатия, уремия, гипогликемия, гипонатремия, гипокальцемия
Лекарственная токсичность	Меперидин, трициклические антидепрессанты, производные фенотиазина, местные анестетики, цитостатики
Синдром отмены	Производные бензодиазепаина, барбитураты, алкоголь

ются эксайтотоксичными и приводят к повреждению эндотелия сосудов и развитию инсультов. Гомоцистеинемия также приводит к повышению эндогенных агонистов NMDA-рецепторов (гомоцистеиновая кислота, цистеин-сульфиновая кислота) и усиливает глутаматергическое возбуждение [7,8].

Наиболее часто судорожные приступы возникают в первые 6 недель от начала ПХТ. Это связано как с непосредственным воздействием противоопухолевых препаратов, их комбинацией с антибиотиками и антимикотиками, так и с разрушением опухолевых клеток с запуском каскада метаболических изменений (электролитные нарушения, изменения уровня нейромедиаторов, непосредственное токсическое воздействие на мембрану клетки). Одним из синдро-

Обзор литературы и клинический случай

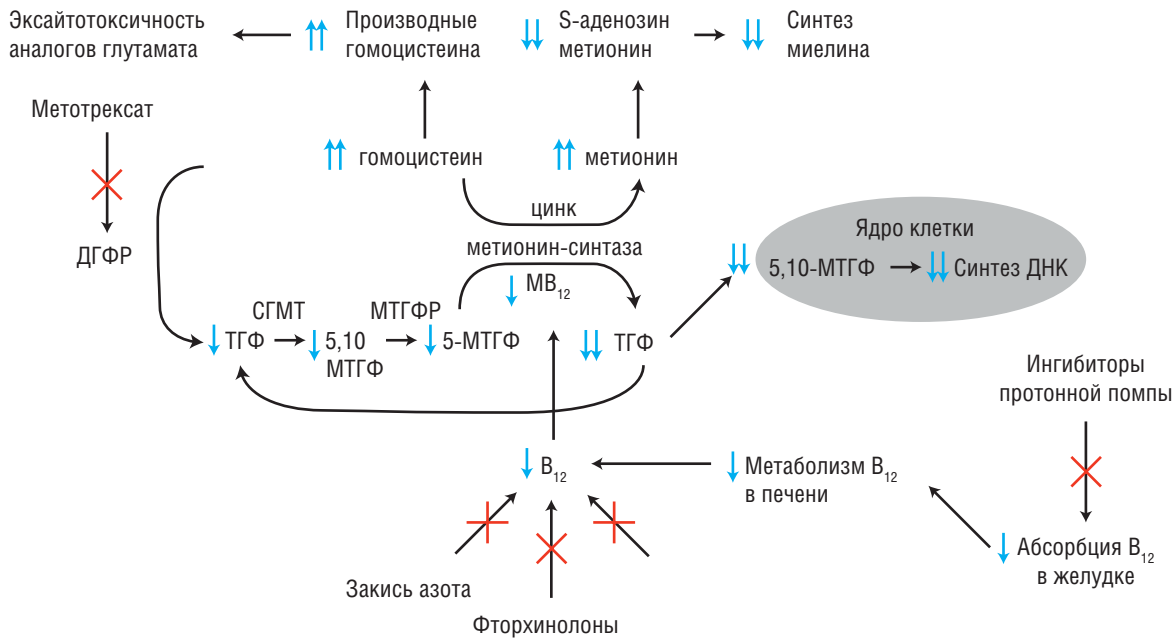


Рисунок 2. Биохимическое взаимодействие препаратов на пути метаболизма фолата, гомоцистеина, метионина (пояснения в тексте).

Figure 2. Biochemical mechanisms of the drug interactions with the metabolic pathways of folate, homocysteine, and methionine (see text for details).

мов, при котором возможно развитие судорог на фоне ПХТ, является синдром задней обратимой энцефалопатии.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) – остро возникшее состояние, которое характеризуется судорогами, изменением психического статуса, нарушением зрения, головной болью, очаговым неврологическим дефицитом. Механизмы развития данного синдрома достоверно не установлены, однако важная роль отводится вазогенному отеку вследствие вазоконстрикции и повышения гидростатического давления в заднем сосудистом бассейне. При MPT в режиме T1 изменения, характерные для PRES, не визуализируются. На T2-взвешенных изображениях имеет место гиперинтенсивный сигнал от пораженных зон, что связано с субкортикальным вазогенным отеком белого вещества. В режиме FLAIR патологические изменения визуализируются лучше, поскольку происходит подавление сигнала от ликвора и выявляются даже минимальные изменения. DWI и ADC-картирование выявляют микроскопическое движение молекулярной воды в клетках и, таким образом, позволяют дифференцировать вазогенный отек, развивающийся при PRES, от цитотоксического отека, характерного для ишемического поражения вещества мозга. Вазогенный отек характеризуется гипоинтенсивными, или же изоинтенсивными очагами на DWI и повышением интенсивности при ADC-картировании. Метотрексат-ассоциированная лейкоэнцефалопатия, в отличие от PRES, характеризуется вовлечением более глубоких субкортикальных и перивентрикулярных отделов головного мозга, без

преимущественного поражения задних отделов. Описываются случаи возникновения фармакорезистентной эпилепсии у пациентов с PRES вследствие формирования в отделенном периоде мезиального темпорального склероза [9].

Системных исследований, посвященных проблеме возникновения эпилепсии у детей с лимфопролиферативными заболеваниями в различных фазах терапии, в настоящее время немного.

В литературе описываются случаи отсроченного формирования тяжелой, плохо поддающейся терапии эпилепсии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Формирование такой эпилепсии связывают с интратекальным введением MTX и запускаемым им глутаматным механизмом гибели клеток [10]. К сопутствующим неблагоприятным факторам, усиливающим нейротоксичность, относятся: введение цитозара (цитозин арабинозид) и краиниальное облучение. Применение комбинации интратекального метотрексата, цитозин-арабинозида и лучевой терапии у детей с лимфомой Беркитта может приводить к некротизирующей лейкоэнцефалопатии. Rubinstein L. J. с соавт. описывали детей с тяжелым течением лимфомы, с развитием энцефалопатии, судорог и летальным исходом. При аутопсии был выявлен некроз, демиелинизация и аксональное повреждение структур головного мозга. Данные морфологические изменения более характерны для радионекроза. Облучение, полагают авторы, способствует повреждению гематоэнцефалического барьера, приводя к усилению нейротоксичности MTX [11].

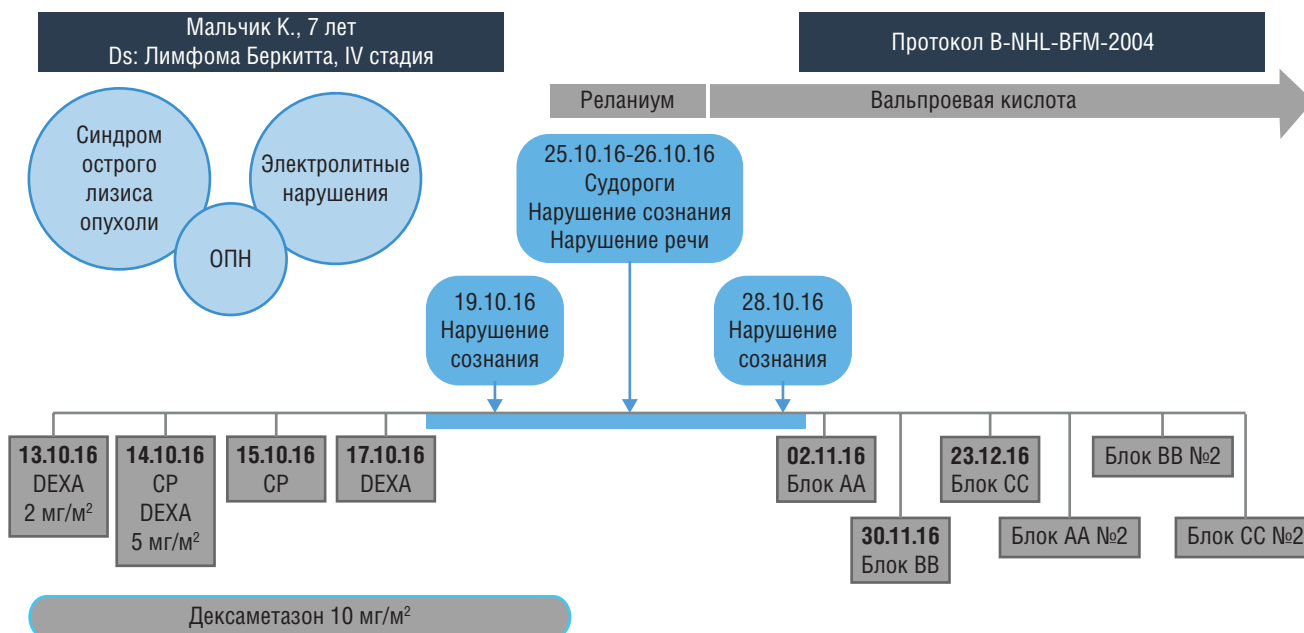


Рисунок 3. Соотнесение полихимиотерапии и неврологической симптоматики пациента №1.

Блок AA: DEXA, VCR, HD MTX, VP-16, ARA-C, IFO; LP: MTX, ARA-C DEXA.

Блок BB: DEXA, VCR, HD MTX, DOX, CP4 LP: MTX, ARA-C DEXA.

Блок CC: DEXA, VCR, HD ARA-C, VP-16, LP: MTX, ARA-C DEXA (см. табл. 2).

Figure 3. Correlation between polychemotherapy and neurological symptoms in patient No. 1.

Block AA: DEXA, VCR, HD MTX, VP-16, ARA-C, IFO; LP: MTX, ARA-C DEXA.

Block BB: DEXA, VCR, HD MTX, DOX, CP4 LP: MTX, ARA-C DEXA.

Block CC: DEXA, VCR, HD ARA-C, VP-16, LP: MTX, ARA-C DEXA (see Table 2).

Отдельные публикации посвящены развитию судорог у пациентов, получающих винкристин (VCR). Harnicar S. полагает, что винкристин, воздействуя на ядра гипоталамуса, стимулирует высвобождение антидиуретического гормона. Высокий уровень вазопрессина приводит к гипонатриемии [12], что является

фактором развития судорог. Данный гипонатриемический и проконвульсивный эффект зависит от кратности введения и дозы VCR, развивается преимущественно на 4-10-е сут. после введения препарата. Slater L. M. с соавт. сообщают о прямом нейротоксическом действии винкристина на нейроны



Рисунок 4. Электроэнцефалография. 16-е сутки от начала полихимиотерапии.

Figure 4. Electroencephalography. Day 16 upon the beginning of polychemotherapy.

Обзор литературы и клинический случай

мозжечка, моста и среднего мозга [13,14]. Пароксизмальные состояния чаще описываются у пациентов с предшествующим отягощенным неврологическим анамнезом по судорогам [15]. По данным Morigiwa и соавт., судороги возникли у 23% пациентов, получающих VCR в комбинации с противогрибковыми препаратами (итраконазолом). В данной комбинации наиболее вероятным механизмом нейротоксичности является ингибирование изофермента CYP4503A4 и Р-гликопротеина азолами с повышением сывороточной концентрации винкристина [16]. При использовании подобного сочетания препаратов возможно возникновение отсроченных до 3-4 недель нейротоксических эффектов [14].

В ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» на базе городского Центра дет-

ской гематологии и онкологии ведется работа по оценке и систематизации неврологических изменений, возникающих у пациентов с ОЛЛ, соотношению сроков их возникновения с протоколами и фазами ПХТ, разработке алгоритмов неврологического сопровождения детей на всех этапах лечения. Своевременное выявление ранних неврологических изменений и их коррекция играют важную роль в предупреждении отдаленных последствий повреждения нервной системы и отработке возможных профилактических мероприятий.

Клиническое наблюдение №1. Мальчик К., 7 лет. У ребенка появились жалобы на боли в животе, неустойчивый стул, затем родители отметили увеличение живота в объеме. В связи с нарастанием болей ребенок был госпитализирован в ДГКБ Св. Влади-

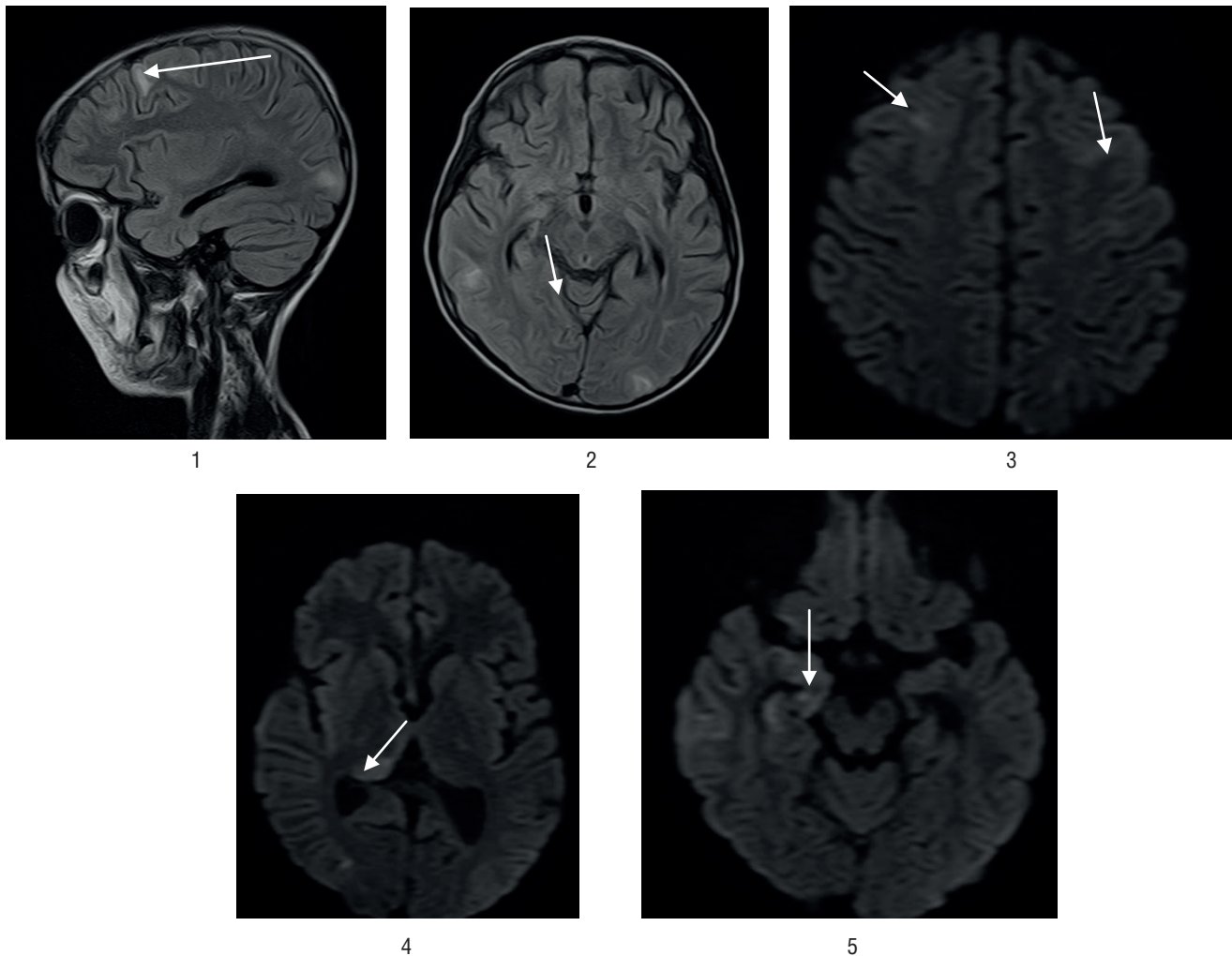


Рисунок 5. МРТ головного мозга. 14-е сутки полихимиотерапии.

МРТ-изображения в сагиттальной (1) и аксиальных (2-5) проекциях в режимах FLAIR (1,2) и DWI (b 1000) (снимки 3-5). Отмечаются очаги повышенной интенсивности МР-сигнала (в этих режимах) в субкортикальных отделах белого вещества полушарий большого мозга лобных, теменно-затылочных областей, правой височной доле, а также таламусе справа.

Figure 5. Brain MRI. Day 14 of polychemotherapy.

The MRI images were taken in the sagittal (1) and axial (2-5) plains in the FLAIR (1, 2) and DWI (b 1000) modes (images 3-5). There are foci of enhanced MR signal in the subcortical areas of the white matter in both hemispheres on the frontal, parietal-occipital, and the right temporal zones, as well as in the thalamus on the right.

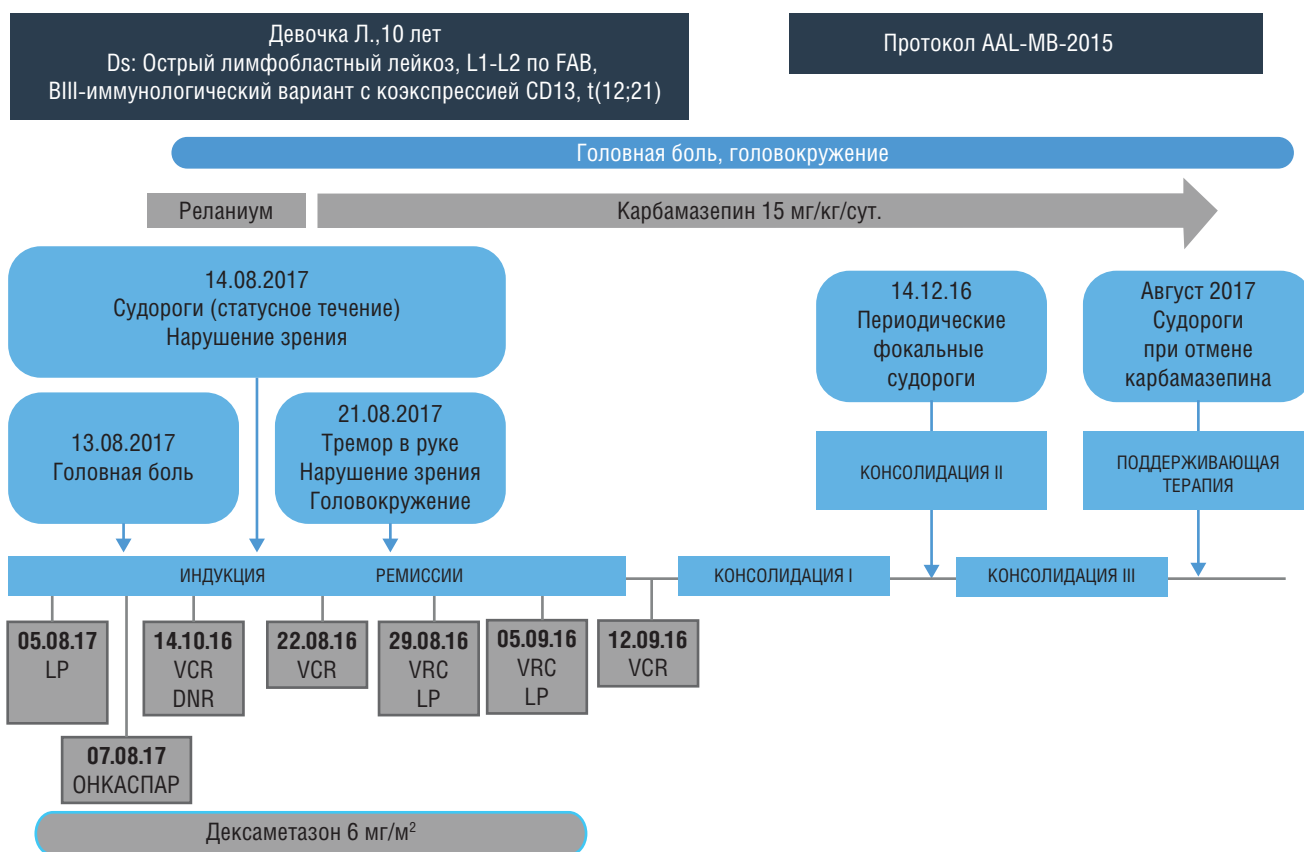


Рисунок 6. Соотнесение полихимиотерапии и неврологической симптоматики пациента №1.

LP: MTX,ARA-C, DEXA.

Консолидация: 6 недель приема 6-MP; MTX№6; L-asp №6; LP№3; Реиндукция: DEXA, VCR№2, LP.

Поддерживающая терапия: 6 недель приема 6-MP + MTX№6 – №4; Реиндукция: DEXA, VCR№2, LP – №3 (см. табл. 3).

Figure 6. Correlation between polychemotherapy and neurological symptoms in patient No. 1.

LP: MTX,ARA-C, DEXA.

Consolidation: 6 weeks on 6-MR; MTX-6; L-asp-6; LP-3; Re-induction: DEXA, VCR-2, LP.

Supportive therapy: 6 weeks on 6-MR + MTX -6 – 4; Re-induction: DEXA, VCR-2, LP-3 (see Table 3).

мира. При обследовании выявлено объемное образование брюшной полости, плеврит справа. Ребенок был переведен в отделение онкогематологии МДГКБ для дообследования и лечения.

При поступлении состояние ребенка – тяжелое. Кахексия, кожные покровы с восковидным оттенком, увеличение всех групп лимфатических узлов. Одышка при движении, в легких – дыхание жесткое, ослаблено в медиальных и отсутствует в нижних отделах справа, там же – притупление перкуторного звука. Живот увеличен в объеме, в мезогастральной области при пальпации болезненность, плотное объемное образование размерами около 12×10 см. В неврологическом статусе общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики нет. Проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование. По данным компьютерной томографии с контрастным усилением выявлено объемное образование в брюшной полости и забрюшинном пространстве от брюшного отдела аорты до малого

таза, размерами 101×119×285 мм, гидроторакс, асцит. Выполнена пункция костного мозга, плевральная пункция. По результатам обследования выставлен диагноз: «лимфома Беркитта, IV стадия». Начата ПХТ по протоколу NHL-BFM-2004.

К 6-м суткам лечения отмечался выраженный интоксикационный синдром, явления острой почечной недостаточности на фоне синдрома острого лизиса опухоли, электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия), фиксировались эпизоды повышения артериального давления. Проводилась коррекция электролитных нарушений, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, форсированный диурез. К моменту развития судорог объем опухолевой массы сократился в два раза. Электролитные показатели нормализовались. На 11-е сутки терапии – ухудшение состояния: нарушение сознания в виде заторможенности, нарушения речи, головокружения, гиперсаливации, тахикардии. В динамике отмечено появление пароксизмальных состояний в виде оглушенности,

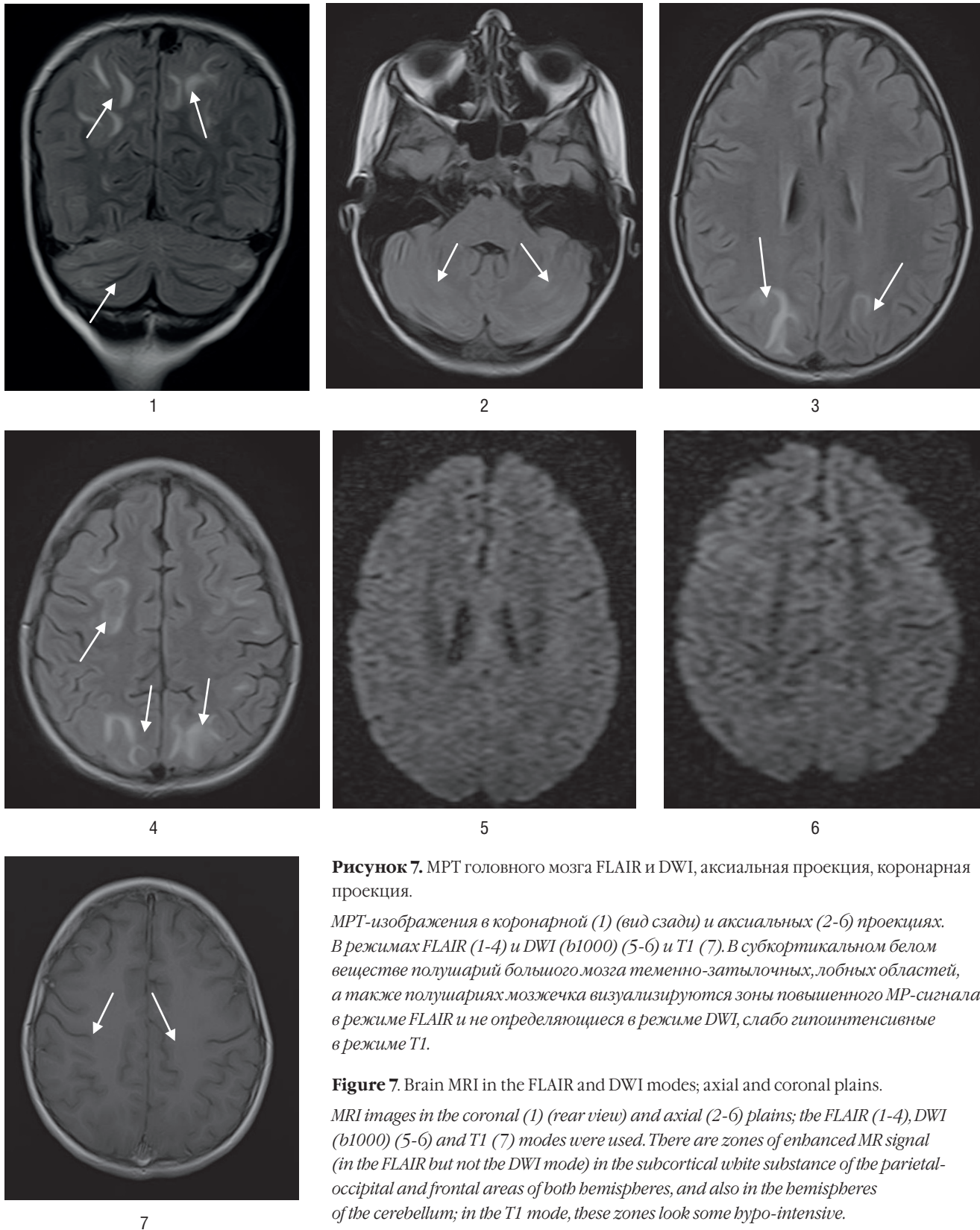


Рисунок 7. МРТ головного мозга FLAIR и DWI, аксиальная проекция, коронарная проекция.

МРТ-изображения в коронарной (1) (вид сзади) и аксиальных (2-6) проекциях. В режимах FLAIR (1-4) и DWI (b1000) (5-6) и T1 (7). В субкортикальном белом веществе полушарий большого мозга теменно-затылочных, лобных областей, а также полушариях мозжечка визуализируются зоны повышенного МР-сигнала в режиме FLAIR и не определяющиеся в режиме DWI, слабо гипоинтенсивные в режиме T1.

Figure 7. Brain MRI in the FLAIR and DWI modes; axial and coronal plains.

MRI images in the coronal (1) (rear view) and axial (2-6) plains; the FLAIR (1-4), DWI (b1000) (5-6) and T1 (7) modes were used. There are zones of enhanced MR signal (in the FLAIR but not the DWI mode) in the subcortical white substance of the parietal-occipital and frontal areas of both hemispheres, and also in the hemispheres of the cerebellum; in the T1 mode, these zones look some hypo-intensive.

миоклоний правого века, ороалиментарных автоматизмов, с присоединением поворота головы и глаз влево. Артериальное давление (АД) – 140/89 мм рт. ст., тахикардия – 134 уд. в мин. В неврологическом статусе: «правосторонняя гемианопсия»? Сглажена правая носогубная складка. Реакция на звук снижена. Девиация

языка влево, миоклонии языка. Пробу по Барре выполняет на счет 10, в конце пробы незначительно опускает левые конечности. Мышечный тонус повышен в правых конечностях. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, D≥S; с ног – снижены, симметрично. Спонтанный рефлекс Бабинского справа. Брюшные рефлексы –

отсутствуют, подошвенный рефлекс – снижен с двух сторон. Пароксизмальное состояние купировано введением раствора диазепама. Выполнено ЭЭГ – зарегистрирована продолженная эпилептиформная активность в правой лобно-центрально-височной области. У мальчика сохранялась флюктуация сознания, оролимментарные и амбулаторные автоматизмы. МРТ головного мозга (27.10.2016, фаза циторедукции, 14-е сутки от начала ПХТ) выявлены очаговые субкортикальные изменения белого вещества размерами до 6×13мм, а также аналогичные зоны в правом таламусе до 5×12,5 мм в FLAIR и DWI. С учетом клинической картины, результатов ЭЭГ и МРТ начата терапия вальпроевой кислотой внутривенно, с последующим переходом на пероральный прием. На фоне терапии восстановилось сознание, приступы не повторялись. Но в момент возникновения судорог электролитные нарушения были компенсированы.

По данным нейровизуализации МР-изменения могут быть связаны как с электролитными нарушениями (учитывая эпизод гипонатриемии по типу осмотической демиелинизации – экстрапонтинного миелинолиза, для которой характерно вовлечение юкстакортикального белого вещества, подушек таламуса, височной (гиппокампальной) области), так с энцефалопатией (MELAS-подобное состояние (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) энцефалопатией с инсультоподобными эпизодами и судорогами, что менее вероятно, учитывая клиническую картину и электролитные нарушения).

Диагноз: «лимфома Беркита, IV стадия. Симптоматическая эпилепсия».

Клиническое наблюдение №2. Девочка Л., 9 лет. Жалобы на субфебрильную лихорадку. Получала симптоматическое лечение по месту жительства в течение 20 дней без значительного положительного эффекта. В связи с неэффективностью проводимой терапии была госпитализирована в инфекционное отделение ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой с диагнозом ОРВИ, герпесвирусная инфекция (герпес 6-го типа). В гемограмме выявлена панцитопения, проведена пункционная биопсия костного мозга (бластные клетки – 98%). С диагнозом «острый лейкоз» переведена в отделение онкогематологии МГДКБ. При поступлении – состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, геморрагический синдром представлен экхимозами, петехиями на туловище и конечностях. Увеличение всех групп лимфатических узлов, увеличение печени, селезенки. В неврологическом статусе: сознание ясное, общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики нет. После проведения лабораторно-инструментальных исследований ребенку выставлен диагноз: «острый лимфобластный лейкоз, L1-L2 по FAB, VIII-иммунологический вариант с коэкспрессией CD13, t (12;21)». Начато лечение по протоколу ALL-MB-2015 для пациентов группы 12;21 SRG.

На 8-е сутки лечения отмечалась головная боль, на 9-е сутки – возникло пароксизмальное состояние в виде затруднения дыхания, головной боли, нарушения зрения (фотопсии), клоний левой половины лица, горизонтального нистагма; нарушения сознания до оглушения. Данное состояние было купировано введением диазепама, но через 30 мин. повторился судорожный приступ с девиацией головы и глаз влево, горизонтальным нистагмом. Приступ купирован в отделении реанимации севораном. В терапию добавлен карбамазепин. У девочки отмечались нарастающие по интенсивности головные боли. По результатам МРТ головного мозга (17.08.2016 12-е сутки ПХТ, фаза – индукция) в кортикальных отделах полушарий мозга с обеих сторон, преимущественно в височно-теменно-затылочных областях, а также в кортикальных отделах полушарий мозжечка выявляются небольшие разнокалиберные очаги, гиперинтенсивные в режимах FLAIR и DWI. На ЭЭГ зарегистрировано диффузное снижение амплитуды биоэлектрической активности коры головного мозга, дезорганизации основного ритма с преобладанием асинхронной дельта-активности, типичной эпилептической активности не зарегистрировано.

На фоне терапии карбамазепином 400 мг/сут. судорожные приступы купировались. По данным МРТ головного мозга в динамике через 2 мес. изменения регрессировали. Состояние расценено как синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES). Через год при попытке отмены противоэпилептической терапии возобновились фокальные судороги – окулотонические без нарушения сознания. Противосудорожная терапия продолжена (получает карбамазепин пролонгированный 400 мг/сут.). На данной терапии приступы купировались.

Диагноз: «острый лимфобластный лейкоз, L1-L2 по FAB, VIII-иммунологический вариант с коэкспрессией CD13, t (12;21). Симптоматическая эпилепсия».

Обсуждение

Данные о частоте развития эпилепсии в ранние и отдаленные сроки у детей с лимфопролиферативными заболеваниями значительно разнятся. Этиология судорог у педиатрических пациентов с гемобластомами при проведении полихимиотерапии может быть разнообразной: дисметаболические, инфекционные, токсические, ишемические, постгеморрагические. Важнейшей задачей врача является своевременная и корректная трактовка возникающих жалоб, неврологического дефицита и пароксизмальных состояний. Тактика невролога во многом зависит от причин, вызвавших пароксизмальные состояния.

Диагностика пароксизмов и установление их генеза часто затруднительна вследствие минимальной и неспецифической симптоматики. Нарушение сознания различной степени, выраженный церебральный и болевой синдромы осложняют трактовку жалоб, часто маскируя эпилептические приступы.

В литературе, посвященной изменениям уровня сознания пациентов с ОЛЛ, встречаются описания бессудорожного эпилептического статуса, как одной из причин нарушения сознания.

В приведенных клинических наблюдениях показано, что в первом случае ЭЭГ-исследование было проведено только на 3-е сутки от момента возникновения нарушения сознания и появления клоний с автоматизмами, которые трактовались как болевая реакция на ПХТ. Начатая противосудорожная терапия привела к нормализации сознания и купированию приступов.

Во втором наблюдении приступы также возникли на фоне активной ПХТ, с исчезновением приступов при добавлении в терапию карбамазепина. Поскольку судороги рассматривались в рамках PRES, то через год была предпринята попытка отмены антиконвульсантов, что привело к срыву ремиссии. Это ставит перед клиницистами еще один сложный вопрос о продолжительности противосудорожной терапии у пациентов с ОЛЛ, судороги у которых были спровоцированными.

Когнитивные проблемы, возникающие при химиотерапии, также могут затруднять трактовку пароксизмальных состояний из-за ограничения коммуникативных возможностей ребенка. В дифференциальной диагностике пароксизмов важная роль отводится ЭЭГ. В настоящее время не существует утвержденных алгоритмов по назначению и продолжительности противосудорожной терапии, рекомендаций по препаратам первой очереди выбора при проведении ПХТ. Для купирования впервые развившегося судорожного приступа рекомендованы бензодиазепины [5].

Токсическое действие химиопрепаратов, их комбинаций, а также антибактериальная и антимикотическая терапия, синдром острого лизиса опухоли, острая почечная недостаточность, электролитные нарушения, последствия лучевой терапии могут приводить к раз-

витию судорожных состояний как на ранних этапах лечения, так и в отсроченный период. В большинстве случаев судороги, возникшие на фоне ПХТ, не требуют постановки диагноза эпилепсии. Иногда же эпилептические приступы, появившиеся в острый период, являются дебютом эпилепсии, требующей назначения длительной антиконвульсантной терапии.

Знание врачом-неврологом особенностей течения лимфопрлиферативных заболеваний, протоколов их лечения, учета токсичности химиопрепаратов и их сочетаний, а также сроков возникновения неврологических нарушений, в зависимости от этапа терапии, позволит врачу своевременно и правильно трактовать появившиеся жалобы, рационально проводить неврологическую сопроводительную терапию и предупредить развитие фармакорезистентной эпилепсии.

Необходимо дальнейшее изучение проблемы возникновения эпилептических приступов у детей, проходящих лечение по поводу ОЛЛ, с выделением наиболее критичных периодов по появлению приступов, формированию оптимального алгоритма обследования для уточнения их этиологии с целью исключения избыточной терапии (противосудорожной). При необходимости назначения антиконвульсантов неврологи должны учитывать преморбидный фон, возраст ребенка, получаемые препараты (ПХТ), данные МРТ и ЭЭГ, а также особенности фармакокинетики и фармакодинамики рекомендуемых противосудорожных препаратов.

Проводимая на базе Центра детской онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» работа по соотношению сроков возникновения эпилептических приступов с фазами ПХТ позволит выявить «критические» периоды, со своевременным проведением ЭЭГ и МРТ головного мозга, дифференцировать состояния, не требующие постановки диагноза эпилепсии и длительного назначения антиконвульсантов.

Литература:

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петров Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М. 2017; 250 с.
- Кузнецова Е. И., Горбачевская Н. Л. Индивидуальный сравнительный анализ ЭЭГ детей с лимфоидными опухолями в оценке нейротоксичности. *Онкопедия-Тригма*. 2017; 4 (1): 74-81. DOI: 10.15690/opco.v4i1.1687.
- Румянцев А. Г., Масчан А. А., Румянцев Ю. В., Карачунский А. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. М. 2015. 71 с.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний. Под ред. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко. М. 2013; 104 с.
- Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М. 2006. 447 с.
- Bhojwani D., Sabin N. D. et al. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (9): 949-959.
- Forster V. J., Frederik W. van Delft, Baird S. F., Mair S., Skinner R., Halsey Ch. Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 78: 1093-1096. DOI 10.1007/s00280-016-3153-0.
- Flott-Rahmel B. et al. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 112-7.
- Aboian M. S., Junna M. R., Krecke K. N., Wirrell E. C. Mesial Temporal Sclerosis After Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Pediatric Neurology*. 2009; 41 (3): 226-228.
- Fasano R. E., Bergen D. C. Intractable epilepsy in patients treated for childhood acute lymphocytic leukemia. *Seizure*. 2009; 18 (4): 298-302.
- Rubinstein L. J., Herman M. M., Long T. F., Wilbur J. R. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer*. 1975 Feb; 35 (2): 291-305.
- Slater L. M., Wainer R. A., Serpick A. A. Vincristine neurotoxicity with hyponatremia. *Cancer*. 1969; 23: 122-5.
- Harnicar S., Adel N., Jurcic J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2009; 15: 175-82.
- Jeng M., Feusner J. Severe vincristine toxicity potentiated by itraconazole therapy in a child with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 21: 329-330.
- Mahapatra M., Kumar R., Choudhry V. P. Seizures as an adverse drug reaction after therapeutic dose of vincristine. *Ann Hematol*. 2007; 86: 153-4.
- Bermúdez M., Fuster J. L., Llinares E., Galera A., Gonzalez C. Itraconazole-related increased vincristine neurotoxicity: case report and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27: 389-92.

References:

1. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrov G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')*] (in Russian)]. Moscow. 2017; 250 s.
2. Kuznecova E. I., Gorbachevskaya N. L. *Onkopediatriya*. 2017; 4 (1): 74-81. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1687.
3. Romyancev A. G., Maschan A. A., Romyanceva Yu. V., Karachunskij A. I. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents [*Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu ostrogo limfoblastnogo lejkoza u detej i podrostkov*] (in Russian)]. Moscow. 2015. 71 s.
4. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. prof. I. V. Poddubnoj, prof. V. G. Savchenko [*Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnyh zabolevanij. Pod rukovodstvom prof. I. V. Poddubnoj, prof. V. G. Savchenko*] (in Russian)]. Moscow. 2013; 104 s.
5. Romyancev A. G., Maschan A. A., Samochatova E. V. Accompanying therapy and infection control in hematological and oncological diseases [*Soprovoditel'naya terapiya i kontrol' infekcij pri gematologicheskikh i onkologicheskikh zabolevaniyah*] (in Russian)]. Moscow. 2006. 447 s.
6. Bhojwani D., Sabin N. D. et al. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (9): 949-959.
7. Forster V. J., Frederik W. van Delft, Baird S. F., Mair S., Skinner R., Halsey Ch. Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 78: 1093-1096. DOI 10.1007/s00280-016-3153-0.
8. Flott-Rahmel B. et al. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 112-7.
9. Aboian M. S., Junna Mi. R., Krecke K. N., Wirrell E. C. Mesial Temporal Sclerosis After Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Pediatric Neurology*. 2009; 41 (3): 226-228.
10. Fasano R. E., Bergen D. C. Intractable epilepsy in patients treated for childhood acute lymphocytic leukemia. *Seizure*. 2009; 18 (4): 298-302.
11. Rubinstein L. J., Herman M. M., Long T. F., Wilbur J. R. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer*. 1975 Feb; 35 (2): 291-305.
12. Slater L. M., Wainer R. A., Serpick A. A. Vincristine neurotoxicity with hyponatremia. *Cancer*. 1969; 23: 122-5.
13. Harnicar S., Adel N., Jurcic J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2009; 15: 175-82.
14. Jeng M., Feusner J. Severe vincristine toxicity potentiated by itraconazole therapy in a child with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 21: 329-330.
15. Mahapatra M., Kumar R., Choudhry V. P. Seizures as an adverse drug reaction after therapeutic dose of vincristine. *Ann Hematol*. 2007; 86: 153-4.
16. Bermúdez M., Fuster J. L., Llinares E., Galera A., Gonzalez C. Itraconazole-related increased vincristine neurotoxicity: case report and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27: 389-92.

Сведения об авторах:

Щедеркина Инна Олеговна – к.м.н., невролог, руководитель Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». E-mail: schederkina@mail.ru.

Колтунов Игорь Ефимович – д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор, главный врач ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» Тел.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

Тиганова Ольга Александровна – к.м.н., главный внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения города Москвы, врач гематолог-онколог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», доцент кафедры Госпитальной педиатрии «2 ПФ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

Кондратчик Константин Леонидович – к.м.н., руководитель центра детской онкологии и гематологии, заведующий отделением онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», доцент кафедры онкологии, гематологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: kondratchik@mail.ru.

Натрусова Наталья Витальевна – невролог, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Тел.: +7 (495) 959-88-00. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

About the authors:

Schederkina Inna Olegovna – MD, PhD, Neurologist, Head of the Center for the Treatment of Cerebrovascular Diseases in Children and Adolescents, Morozov Children's Clinical Hospital. E-mail: schederkina@mail.ru.

Koltunov Igor Efimovich – MD, Honored Medical Doctor of Russia, Professor, Chief Physician, Morozov Children's Clinical Hospital. Tel.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

Tiganova Olga Aleksandrovna – MD, PhD, Chief External Oncologist at the Moscow City Department of Healthcare; Hematologist-oncologist, Morozov Children's Clinical Hospital; Associate Professor at the Department of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

Kondratchik Konstantin Leonidovich – MD, PhD, Head of the Center for Pediatric Oncology and Hematology, Head of the Department of Oncology and Hematology, Morozov Children's Clinical Hospital, Associate Professor at the Department of Oncology, Hematology and Immunology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: kondratchik@mail.ru.

Natrusova Natalia Vitalevna – MD, Neurologist, Morozov Children's Clinical Hospital. Tel.: +7 (495) 959-88-00. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.