

ОСТРАЯ И ПОДОСТРАЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ**Д. Ф. Мирзаева**Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан**Ключевые слова:** лейкоз, дети, нервная система, химиотерапия.**Таянч сўзлар:** лейкомия, болалар, асаб тизими, кимётерапия.**Key words:** leukemia, children, nervous system, chemotherapy.

В исследовании рассматривалась частота неврологических осложнений у детей с острым лейкозом, возникающих в результате химиотерапии. Среди пациентов большая часть имела неврологические проявления, связанные с лечением. Наиболее часто встречающимся осложнением была полинейропатия, вызванная винкристином. Также нередко наблюдалась лейкоэнцефалопатия, связанная с применением метотрексата, которая проявлялась судорогами и инсультоподобными симптомами. Эти осложнения чаще всего возникали на определённых стадиях лечения, что подтверждает необходимость внимательного мониторинга и коррекции терапии для минимизации негативных последствий.

КИМЁВИЙ ДАВОЛАШ ОЛАЁТГАН ЎТКИР ЛЕЙКЕМИЯСИ БЎЛГАН БОЛАЛАРДА ЎТКИР ВА ЎТКИР ОСТИ НЕЙРОТОКСИКЛИК**Д. Ф. Мирзаева**

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Тадқиқотда, кимётерапия туфайли ўткир лейкомия билан касалланган болаларда неврологик асоратлар частотаси ўрганилди. Беморлар орасида кўпчиликда даволашга алоқадор неврологик аломатлар мавжуд эди. Ўнг кенг тарқалган асорат винкристин сабабли полинейропатия бўлди. Метотрексат билан боғлиқ лейкоэнцефалопатия ҳам тез-тез учраб, бу тутқаноқ ва инқирозга ўхшаш аломатлар билан намоён бўлди. Ушбу асоратлар асосан даволашнинг маълум босқичларида юзага келган, бу эса терапияни эҳтиёткорлик билан кузатиш ва созлаш зарурлигини кўрсатади, салбий оқибатларни минималлаштириш учун.

ACUTE AND SUBACUTE NEUROTOXICITY IN CHILDREN RECEIVING CHEMOTHERAPY FOR ACUTE LEUKEMIA**D. F. Mirzayeva**

Center for the development of professional qualifications of medical workers, Tashkent, Uzbekistan

The study examined the frequency of neurological complications in children with acute leukemia caused by chemotherapy. Among the patients, the majority had neurological manifestations related to the treatment. The most common complication was vincristine-induced polyneuropathy. Leukencephalopathy associated with methotrexate was also frequently observed, manifesting as seizures and stroke-like symptoms. These complications most often occurred at certain stages of treatment, which underscores the need for careful monitoring and adjustment of therapy to minimize negative outcomes.

Благодаря последним достижениям в области противолейкемических препаратов и методов поддерживающего лечения, а также подходов к терапии, основанных на оценке риска, в настоящее время разработаны и используются протоколы лечения острых лейкозов (ОЛ) на основе химиотерапии, обеспечивающие вероятность выздоровления пациента в пределах 80-90% при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) и 60-70% при острых миелобластных лейкозах (ОМЛ) [6]. Это привело к смещению акцента с усиления лечения на достижение излечения с меньшим количеством побочных эффектов. Прогресс достигается за счет использования мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) для корректировки интенсивности лечения в соответствии с клиническим ответом, а в последнее время – за счет внедрения таргетной иммунотерапии.

Современная концепция патогенеза нейротоксичности химиотерапевтических препаратов базируется на нескольких типах воздействия на нервную систему: прямой нейротоксичности, иммуноопосредованном ответе и повреждении ДНК [2]. Наиболее выраженным влиянием на нервную систему обладают метотрексат и винкристин. Считается, что метотрексат может оказывать прямое токсическое воздействие на ЦНС, повреждая нейрональную ткань. Более того, препарат включается в метаболические пути фолата и вызывает биохимические изменения в возбуждающих аминокислотах, гомоцистеине, S-аденозилметионине/S-аденозилгомоцистеине, аденозине и биоптеринах, что может привести к неврологическим симптомам [6,8].

Факторами риска являются внутривенное введение высоких доз, интратекальное введение, подростковый возраст и лучевая терапия в анамнезе. Так, например, если общая распространенность нейротоксических осложнений при внутривенном введении метотрексата составляет около 10%, то при интравентрикулярном введении препарата распространенность осложнений достигает до 40%. Нейротоксичность метотрексата можно разделить на острую, подострую и хроническую. Острая или подострая нейротоксичность может проявляться симптомами, подобными инсульту, такими как афазия, мышечная слабость, сенсорные нарушения и атаксия, возникающими в течение 2–14 дней после начала приема метотрексата [1,3,7]. Неврологические симптомы обычно преходящи. Напротив, хронический тип может вызвать медленно развивающуюся метотрексатную лейкоэнцефалопатию (МТХ-лейко) и прогрессировать до необратимого нарушения неврологических функций [6,7]. Наибольшая частота этого вида повреждений наблюдается среди детей дошкольного возраста. Уровень сознания может быть изменен, вызывая спутанность сознания, дезориентацию, галлюцинации или летаргию.

Таким образом, несмотря на улучшения, достигнутые в диагностике и лечении обеих форм острого лейкоза: лимфобластной (ОЛЛ) и миелоидной (ОМЛ), поражение ЦНС по-прежнему ограничивает долгосрочное лечение, оставаясь одним из наиболее тяжелых осложнений и основной причиной смертности. Смертность, связанная с лечением, остается высокой – опасные для жизни или навсегда инвалидизирующие побочные эффекты, связанные с лечением, случаются у 40% выживших детей, у 10–15% пациентов возникают рецидивы заболевания [12]. Пациенты с высоким риском инфильтрации ЦНС в некоторых протоколах получают дополнительное краниальное облучение, что еще больше увеличивает риск нейрокогнитивного дефицита и вторичных злокачественных новообразований. Раннее выявление нейротоксичности важно из-за возможной схожести с метастатическим заболеванием, паранеопластическим синдромом или коморбидными неврологическими расстройствами, которые не требуют снижения дозы или отмены назначенного препарата.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости неврологических осложнений вследствие полихимиотерапии у детей с острым лейкозом.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 238 пациентов с установленным диагнозом “Острый лейкоз”. Все дети получали стационарное лечение в Центре детской гематологии, онкологии и иммунологии. Возраст детей составил от 1 года до 18 лет.

Из общего количества детей с острым лейкозом основную часть составили дети с ОЛЛ - 200 (84%), с ОМЛ - 29 детей (12,2%), а наименьшую часть составили дети с ОПЛ - 9 (3,8%), что соответствует данным зарубежной литературы.

Как видно из таблицы 1 при всех формах острых лейкозов отмечается преобладание мальчиков над девочками.

Первую группу составили 51 пациент (21,4%) - дети с неврологической манифестацией заболевания, связанной с острым лейкозом и/или во время рецидива со средним возрастом на момент манифестации неврологических проявлений - 8 (5; 13,5) лет. (Me-медиана, Q1; Q3- межквартильный размах).

Вторую группу составили 151 пациент (63,4%) - дети с неврологической манифестацией (острая, подострая нейротоксичность) связанной с проведением химиотерапии, средний возраст которых составил - 6 (3;10) лет (Me; (Q1; Q3)).

Третью группу составили 36 пациентов (15,1%) - дети без видимой очаговой (функциональные нарушения) неврологической симптоматики. Средний возраст составил - 6 (4; 11,25) лет (Me; (Q1; Q3)).

Таблица 1.

Классификация лейкемии по полу в зависимости от формы лейкоза.

Формы лейкоза	Кол-во (%) по полу		p-Value	Возраст		p-Value
	мальчики	девочки		≤10 лет (%)	>10 лет (%)	
ОЛЛ	124 (52,1 %)	76 (31,9 %)	0,065	140 (82,9 %)	58 (24,6 %)	0,008
ОМЛ	24 (10,1 %)	5 (2,1 %)		13 (5,5 %)	16 (6,8 %)	
ОПЛ	7 (2,9 %)	2 (0,8 %)		4 (1,7 %)	5 (2,1 %)	
Общее кол-во	155 (65,1 %)	83 (34,9 %)		157 (66,5 %)	79 (33,5 %)	

Таблица 2.

Финальный диагноз во 2 группе.

Нозологии	Частота	Проценты
Винкристиновая полинейропатия	58	38,4
Острые цефалгии	31	20,5
Метотрексатная лейкоэнцефалопатия	23	15,2
Судорожный синдром	13	8,6
Эпилепсия/эпилептическая энцефалопатия	5	3,3
Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии	4	2,6
ОНМК геморрагический тип	3	2,0
Ковид энцефалит	3	2,0
ОНМК ишемический тип	2	1,3
Ландри	2	1,3
Менингит	2	1,3
Острый миелит	1	0,7
Токсоплазмозный энцефалит	1	0,7
Грибковое поражение головного мозга	1	0,7
Острый мозжечковый синдром	1	0,7
Вторичная опухоль	1	0,7
Всего	151	100,0

Таблица 3.

Проявления острой и подострой нейротоксичности на разных стадиях терапии - 2 группа.

Клинические проявления	Индукция	Консолидация 1	Консолидация 2	Консолидация 3	Поддерживающая терапия	Всего
МТХ-лейко	2 (8,0%)	10 (40,0%)	3 (12,0%)	6 (24,0%)	4 (16,0%)	25 (16,6%)
Винкристин полинейропатия	22 (42, 3%)	7 (13,5%)	8 (15,4%)	10 (19,2%)	5 (9,6%)	52 (34,4%)
Коагулопатии:						
ОНМК ишемич	2 (1,3%)	0	0	0	0	2 (1,3%)
ОНМК геморрагич	2 (66,7%)	0	0	0	1 (33,7%)	3 (2,0%)
СЗОЭ	4 (100%)	0	0	0	0	4 (2,6%)
Судороги/ эпилепсия/ эпилептич энцефалопатия	4 (30,8)	1 (7,7%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	4 (30,8%)	13 (8,6%)
	1 (33,3%)	0	0	1 (33,3%)	1 (25%)	3 (2%)
	1 (50%)	0	0	0	1 (50%)	2 (1,3%)
Цефалгия	18 (60,0%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	30 (20,5%)
Миопатический синдром	5 (100%)	0	0	0	0	5 (3,3%)
Инфекцион:						
Грибков поражение	1 (100%)	0	0	0	0	1 (0,7%)
Ландри	1 (50%)	0	0	0	1 (50%)	2 (1,3%)
Острый миелит	0	1 (100%)	0	0	0	1 (0,7%)
Ковид энцефалит	2 (75%)	0	0	1 (25%)	0	3 (2,0%)
Токсоплаз энцефалит	1 (100%)	0	0	0	0	1 (0,7%)
Менингит (химический)	2 (100%)	0	0	0	0	2 (1,3%)
Острая мозжечковая атаксия	1 (100%)	0	0	0	0	1 (0,7%)
Вторичная опухоль	1 (100%)	0	0	0	0	1 (0,7%)
Всего	70 (46,4%)	24 (15,9%)	19 (12,6%)	20 (13,2%)	18 (11,9%)	151 (100%)
p-value	0,122					

Для постановки диагноза прибегали к помощи радиологических методов диагностики, в частности КТ и МРТ головного и/или спинного мозга.

Таким образом, при клинической оценке пациентов с острым лейкозом, выявлено, что

превалировали пациенты с неврологическими осложнениями вследствие химиотерапии - 2 группа, мужского пола, до 10 лет, со средним возрастом 6 лет, что привело нас к более детальному исследованию детей 2 группы.

Одним из самых частых неврологических осложнений (табл. 2) после проведения химиотерапии явилась винкристиновая полинейропатия в 58 случаях, что составило 38,4% и соответствует данным зарубежной литературы. Далее у 31 пациента (20,5%) наблюдались острые цефалгии на применяемый химиопрепарат, у детей с ОПЛ в данном случае был АТРО и головные боли начинались после применения данного препарата через 30 минут, характер головных болей имел распирающий, пульсирующий характер и не купировался анальгетиками.

Метотрексатная лейкоэнцефалопатия, подтверждённая МРТ головного мозга с контрастированием наблюдалась в 23 случаях (15,2%). Одним из частых симптомов метотрексатной лейкоэнцефалопатии были судороги, инсультоподобный эпизод двигательных нарушений, снижение зрения и двигательные нарушения.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ) наблюдался у 4 девочек с ОЛЛ, на фазе индукции и характеризовался зрительными нарушениями: двоение, корковая слепота, гемианопсия, а также фокальными судорогами, общемозговыми нарушениями, головной болью и повышением АД. Механизм возникновения СЗОЭ у пациентов, особенно у детей с острым лейкозом, остается полностью неясным. Одной из основных гипотез патофизиологии СЗОЭ у детей с острым лейкозом является повреждение гематоэнцефалического барьера из-за резкого повышения артериального давления. Это вызывает нестабильность мембран и повышение проницаемости ГЭБ, что, в свою очередь, может приводить к развитию СЗОЭ. На МРТ с использованием T2-взвешенных и FLAIR-последовательностей наблюдается вазогенный отек, преимущественно затрагивающий белое вещество в задних отделах височной и затылочной долей головного мозга.

Химический менингит наблюдали у детей на стадии индукции, который характеризовался общемозговой симптоматикой, тошнотой и рвотой, интенсивными головными болями и в некоторых случаях очаговой симптоматикой.

Как видно из табл. 3 винкристиновая полинейропатия достоверно чаще встречалась на стадии индукции: у 22 пациентов из 52, что составило 42,3% случаев. Во всех стадиях консолидации встречаемость винкристиновой полинейропатии была почти в одинаковых соотношениях. МТХ лейкоэнцефалопатия в нашем исследовании достоверно чаще встречалась на стадии консолидации 1 и 3 соответственно 40 и 24%.

Судороги на фоне цитотоксического лечения наблюдались нами на фазе индукции и на фазе поддерживающей терапии по 30,8% случаев, достоверно выше нежели на стадиях консолидации 1 и консолидации 3. Необходимо отметить развитие эпилептической энцефалопатии как на стадии индукции, так и на стадии поддерживающей терапии. У данных пациентов при исследовании МРТ головного мозга на поддерживающей стадии терапии наблюдали кальцификаты в базальных ганглиях и таламусе. Судороги имели фармакорезистентный характер. Даже после окончания курсов химиотерапии судороги не прекратились.

Миопатический синдром, вызванный применением стероидов в ходе лечения детей с ОЛЛ, был зафиксирован исключительно на стадии индукции и часто ошибочно воспринимался как химиоиндуцированная полинейропатия.

Инфекционные осложнения со стороны нервной системы наблюдали у 8 детей, что составило 5,3%. Достоверно чаще данные осложнения наблюдали на стадии индукции. Например, ковид энцефалит встречался у 2 детей на стадии индукции, что действительно показывает нам тяжесть течения острых лейкозов в начале заболевания, а также после начала ПХТ.

Выводы. Самым частым неврологическим осложнением в структуре неврологических осложнений у детей при острых лейкозах являются осложнения, связанные с химиотерапией и составляют 63,4%.

Винкристиновая полинейропатия является одним из самых частых неврологических осложнений у детей вследствие химиотерапии и встречалась в 34,4 % случаев, вызывая острую и подострую нейротоксичность.

Метотрексатная лейкоэнцефалопатия встречалась в 16,6% случаев, характеризовалась судорогами, инсультоподобным синдромом и достоверно чаще наблюдалась на этапе терапии консолидации 1 и консолидации 3, что указывает на нейротоксичность данного препарата по мере кумуляции его дозы.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что в структуре поражений со стороны нервной системы, осложнения вследствие полихимиотерапии являются одним из часто встречающихся среди острых лейкозов у детей и требуют тщательного внимания со стороны гематолога и детского невролога для уточнения дальнейшей тактики терапии.

Использованная литература:

1. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М. и др. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2018. - № 2 (5). - С. 11–18.
2. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей // Педиатр. - 2019. - № 10 (2). - С. 89–98. 3.
3. Корякина О. В. Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей при остром лимфобластном лейкозе / О. В. Корякина, Д. С. Черепанова // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 139-142. – DOI 10.32000/2072-1757-2023-4-139-142. – EDN EEDZLI.
4. Ковтун О.П., Базарный В.В., Корякина О.В. Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2022. - Т. 77. - №3. - С. 208-213. doi: 10.15690/vramn2007
5. Отдаленные последствия химиотерапии у пациентов, перенесших острый лейкоз в детском возрасте / Н. В. Орлова, Н. Д. Карселадзе, О. А. Тиганова, Л. И. Ильенко // Медицинский алфавит. – 2023. – № 26. – С. 27-30. – DOI 10.33667/2078-5631-2023-26-27 30. – EDN MFICAP.
6. Bjornard K.L., Gilchrist L.S. Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer // Lancet Child Adolesc Health. - 2018. - Vol. 2 (10). - P. 744–754.
7. Giordano L, Akinyede O, Bhatt N, Dighe D, Iqbal A. Methotrexate-Induced Neurotoxicity in Hispanic Adolescents with High-Risk Acute Leukemia-A Case Series. J Adolesc Young Adult Oncol. 2017 Sep;6(3):494-498. doi: 10.1089/jayao.2016.0094. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28338384.
8. Rahiman EA, Rajendran A, Sankhyani N, Singh P, Muralidharan J, Bansal D, Trehan A. Acute neurological complications during acute lymphoblastic leukemia therapy: A single-center experience over 10 years. Indian J Cancer. 2021 Oct-Dec;58(4):545-552. doi: 10.4103/ijc.IJC_422_19. PMID: 34380827.
9. Santangelo A, Bartolini E, Nuzzi G, Foadelli T. The Clinical Impact of Methotrexate-Induced Stroke-Like Neurotoxicity in Paediatric Departments: An Italian Multi-Centre Case-Series. Front Neurol. 2022 Jun 10;13:920214. doi: 10.3389/fneur.2022.920214. PMID: 35756920; PMCID: PMC9226576.
10. Tang J, Yu J, Cai J, Zhang L, Hu S. Prognostic factors for CNS control in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. Blood. 2021 Jul 29;138(4):331-343. doi: 10.1182/blood.2020010438. PMID: 33684941; PMCID: PMC8323972.
11. Taylor OA, Brown AL, Brackett J, Dreyer ZE, Moore IK, Mitby P, Hooke MC, Hockenberry MJ, Lupo PJ, Scheurer ME. Disparities in Neurotoxicity Risk and Outcomes among Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. Clin Cancer Res. 2018 Oct 15;24(20):5012-5017. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0939. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30206159; PMCID: PMC6191323.
12. Van de Velde M.E., Kaspersa G.L., Abbink F.C.H. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review // Critical Reviews in Oncology / Hematology. - 2017. - Vol. 114. - P. 114–130.