

## Лейкопатия с инсультоподобным течением у детей с острым лимфобластным лейкозом

Н.В. Натрусова<sup>1,2</sup>, И.О. Щедеркина<sup>1</sup>, Е.В. Селиверстова<sup>1</sup>, О.А. Тиганова<sup>1,3</sup>, К.Л. Кондратчик<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Наталья Витальевна Натрусова [Nata-dim@mail.ru](mailto:Nata-dim@mail.ru)

Литературные данные о частоте возникновения метотрексат-ассоциированной нейротоксичности в ранние и отдаленные сроки у детей с лимфолиферативными заболеваниями значительно разнятся. Этиология очаговой неврологической симптоматики у педиатрических пациентов с гемобластомами при проведении полихимиотерапии может быть разнообразной: цереброваскулярная патология (артериальный ишемический инсульт, интракраниальное кровоизлияние, тромбоз венозных синусов или их сочетание), инсультоподобная мигрень после лучевой терапии (stroke-like migraine attacks after radiation therapy, SMART), синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), тромботическая микроангиопатия с вовлечением центральной нервной системы, токсическая лейкоэнцефалопатия, включая лейкоэнцефалопатию с инсультоподобным течением. Тактика врача-невролога во многом зависит от причин, вызвавших неврологический дефицит. Врачу необходимы знания не только клинической картины и особенностей течения основного заболевания, но и возможных осложнений, возникающих как вследствие самого заболевания, так и обусловленных проводимой терапией. Своевременная диагностика и корректная трактовка возникающих неврологических событий позволяют определить рациональную сопроводительную терапию. В статье приводятся истории болезни детей с острыми лимфобластными лейкозами и остро возникшим неврологическим дефицитом, с анализом их возможных причин.

**Ключевые слова:** лейкоэнцефалопатия с инсультоподобным течением, токсическая лейкоэнцефалопатия, нейротоксичность, лимфобластный лейкоз, дети

**Для цитирования:** Натрусова Н.В., Щедеркина И.О., Селиверстова Е.В., Тиганова О.А., Кондратчик К.Л. Лейкопатия с инсультоподобным течением у детей с острым лимфобластным лейкозом. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):14–22.

### Stroke-like leukopathy in children with acute lymphoblastic leukemia

N.V. Natrusova<sup>1,2</sup>, I.O. Shchederkina<sup>1</sup>, E.V. Seliverstova<sup>1</sup>, O.A. Tiganova<sup>1,3</sup>, K.L. Kondratchik<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

There are considerable variations in the reported incidence methotrexate-induced neurotoxicity in children with malignancies. The etiology of acute neurological deficit in pediatric patients with malignancies during polychemotherapy can be diverse: cerebrovascular disease (arterial ischemic stroke, intracranial hemorrhage, venous sinus thrombosis, or their combination), stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART), posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), thrombotic microangiopathy, toxic leukoencephalopathy (include stroke-like leukoencephalopathy). The tactics of a neurologist largely depends on the reasons that caused the neurological deficit. The doctor needs knowledge not only of the clinical picture and the characteristics of the course of the underlying disease, but also of possible complications arising both as a result of the disease itself and due to the therapy being carried out. Timely diagnosis and correct interpretation of emerging neurological events make it possible to determine rational accompanying therapy. The article presents case histories of children with acute lymphoblastic leukemias and acute neurological deficits, with an analysis of their possible causes.

**Key words:** stroke-like leukoencephalopathy, toxic leukoencephalopathy, lymphoblastic leukemia, neurotoxicity, children

**For citation:** Natrusova N.V., Shchederkina I.O., Seliverstova E.V., Tiganova O.A., Kondratchik K.L. Stroke-like leukopathy in children with acute lymphoblastic leukemia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):14–22.

#### Информация об авторах

Н.В. Натрусова: врач-невролог Морозовской ДГКБ ДЗМ и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [Nata-dim@mail.ru](mailto:Nata-dim@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>

И.О. Щедеркина: к.м.н., врач-невролог, руководитель Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: [schederkina@mail.ru](mailto:schederkina@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2302-1205>

Е.В. Селиверстова: к.м.н., врач-рентгенолог Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: [eselivers@yahoo.com](mailto:eselivers@yahoo.com); <https://orcid.org/0000-0002-9528-3431>

О.А. Тиганова: к.м.н., главный внештатный специалист-онколог ДЗМ, врач-гематолог-онколог Морозовской ДГКБ ДЗМ, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>  
К.Л. Кондратчик: к.м.н., руководитель Центра детской онкологии и гематологии, заведующий отделением онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, доцент кафедры онкологии, гематологии и иммунологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: kondratchik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>

#### Information about the authors

*N.V. Natrusova: Neurologist Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, Neurologist N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Nata-dim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>*

*I.O. Schederkina: Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Head of the Center for the Treatment of Cerebrovascular Diseases in Children and Adolescents at the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: schederkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2302-1205>*

*E.V. Seliverstova: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: eselivers@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-9528-3431>*

*O.A. Tiganova: Cand. of Sci. (Med.), Chief External Oncologist at the Department of Health in Moscow, Hematologist-oncologist Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, Associate Professor Department of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>*

*K.L. Kondratchik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Center for Pediatric Oncology and Hematology, Head of the Department of Oncology and Hematology Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, Associate Professor Department of Oncology, Hematology and Immunology at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kondratchik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>*

#### Вклад авторов

Н.В. Натрусова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

И.О. Щедеркина, Е.В. Селиверстова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи

И.О. Щедеркина, О.А. Тиганова, К.Л. Кондратчик: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

#### Authors' contributions

*N.V. Natrusova: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume*

*I.O. Schederkina, E.V. Seliverstova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article*

*I.O. Schederkina, O.A. Tiganova, K.L. Kondratchik: selection of topics for publication, article design development, scientific edition of the article*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Введение

В настоящее время в структуре онкологической заболеваемости у детей на 1-м месте находится острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), при котором 5-летняя выживаемость превышает 90 % [1, 2]. Развитие фармакологии и генной инженерии позволило достигнуть больших успехов в лечении злокачественных новообразований.

В клинической практике в последнее десятилетие помимо современных препаратов (моноклональные антитела, иммунотерапия) сохраняют свою значимость и базовые препараты, такие как метотрексат (МТХ), винкристин, аспарагиназа, антрациклины.

МТХ используется на всех этапах лечения — индукции ремиссии, консолидации и поддерживающей терапии. Это цитостатический препарат из группы антиметаболитов, который тормозит синтез, репарацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и клеточный митоз. МТХ является одним из базовых препаратов в лечении детей с ОЛЛ.

По данным литературы, частота неврологических событий у детей на фоне и после терапии высокими дозами метотрексата составляет от 1 до 4,5 % [3].

В настоящее время выделяются острая, подострая и хроническая токсичность МТХ. Для острой нейротоксичности характерно развитие нарушения сознания, судорог или асептического менингита в течение 2–72 ч после введения высокодозного (НД) или

интратекального МТХ. Подострая нейротоксичность развивается в сроки от 72 ч до 21 сут после парентерального или интратекального введения препарата с появлением симптомов энцефало- или миелопатии, включающих нарушение сознания, преходящий гемипарез, речевые нарушения, судороги и атаксию. Часто при описании данного клинико-радиологического симптомокомплекса используется определение «лейкопатия с инсультоподобным течением».

Хроническая нейротоксичность может развиваться спустя месяцы (от 1 мес) или годы после терапии с использованием МТХ (когнитивный дефицит, лейкоэнцефалопатия). Патогенез данного состояния в настоящее время изучается, предполагаются некроз и демиелинизация белого вещества, повреждение астроцитов и нейронов (аксональное повреждение). Обсуждается также влияние дополнительных факторов риска, утяжеляющих отдаленные последствия лечения МТХ, к которым относятся краниальное облучение, низкий уровень витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в крови, а также возможное межлекарственное взаимодействие препаратов, применяемых при терапии основного заболевания и усиливающих токсичность МТХ [4].

Приводим клинические наблюдения детей с подострой токсичностью МТХ, проходивших лечение в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» на базе городского Центра детской гематологии и онкологии в 2017–2019 гг.

### Клиническое наблюдение № 1

Девочка X., в возрасте 4 лет установлен диагноз «ОЛЛ, L1–L2-вариант по FAB, B-II-иммунологический вариант, t(1;19)». Начата полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу ALL-MB-2015. Курс терапии индукции перенесла удовлетворительно, к 36-му дню достигнута клинико-гематологическая ремиссия. Во время проведения I курса консолидации, на 3-и сутки после эндолюмбального введения MTX у пациентки на фоне видимого благополучия отмечалась остро возникшая неврологическая симптоматика в виде правостороннего гемипареза до 4 баллов, с полным восстановлением движений через 1,5 ч. Повышения артериального давления, предшествующих травм, аффективных эпизодов зафиксировано не было. Состояние расценено как транзиторная ишемическая атака. На 4-е сутки вновь возник правосторонний гемипарез до 3 баллов и моторная афазия, позднее присоединилась слабость в левой руке до 2–2,5 балла. Через 30 мин после появления очаговой неврологической симптоматики отмечены спонтанное восстановление движений в конечностях и нормализация речи. Схема медикаментозной терапии и ее соотношение с появлением неврологической симптоматики по дням болезни представлены на рис. 1.

После 2-го эпизода переходящего гемипареза выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ)  $b = 1000$  выявлены симметричные зоны повышенного МР-сигнала в белом веществе семиовальных центров с пониженным коэффициентом диффузии на измеряемом коэффициенте диффузии (ИКД) (рис. 2), что соответствует МР-критериям цитостатического отека.

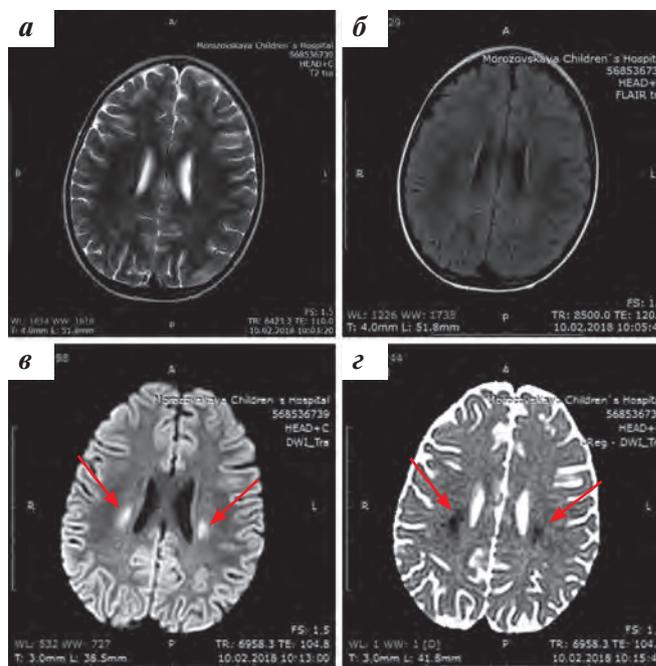


Рис. 2. МР-изображения головного мозга пациентки в аксиальной проекции в режимах T2 (а), FLAIR (б), ДВИ –  $b = 1000$  (в) и соответствующий ИКД (г) от 10.02.2018 после 2-го эпизода гемипареза. В обеих полушариях большого мозга на уровне семиовальных центров определяются симметричные очаги цитостатических отеков изменений (указаны стрелками) повышенного сигнала в режиме ДВИ с пониженным ИКД. Изменения не заметны в режимах T2 и FLAIR

Fig. 2. MRI patient's brain data in axial view in T2 (a), FLAIR (b) and DWI –  $b = 1000$  (c) images with corresponding (apparent diffusion coefficient) ADC (d) from 10.02.2018 after the second episode of hemiparesis. A DWI images shows restricted diffusion in both centrum semiovale (indicated by arrows). Changes are not visible in T2/FLAIR sequences

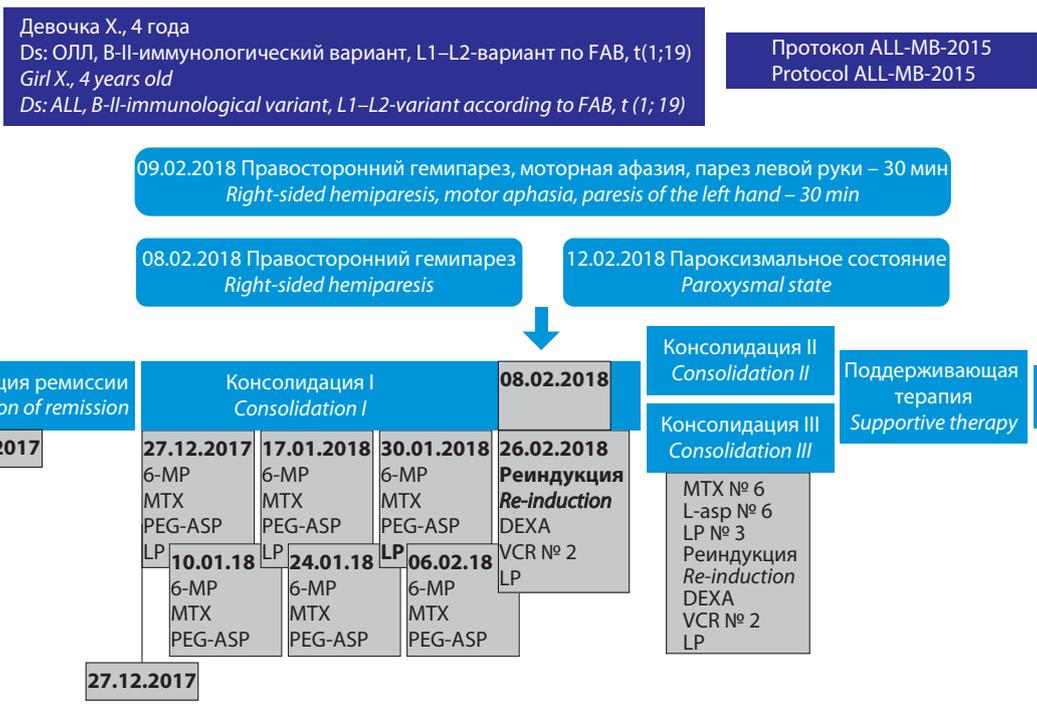


Рис. 1. Соотнесение схем ПХТ и неврологической симптоматики девочки X. LP – люмбальная пункция с введением MTX, цитарабина (ARA-C), дексаметазона (DEXA); 6-MP – меркаптопурин; PEG-ASP – пегаспаргаза; VCR – винкристин; L-asp – L-аспарагиназа

Fig. 1. Correlation of polychemotherapy schemes and neurological symptoms of girl X. LP – lumbar puncture with MTX, cytarabine (ARA-C), dexamethasone (DEXA); 6-MP – mercaptopurine; PEG-ASP – pegaspargase; VCR – vincristine; L-asp – L-asparaginase

Учитывая преходящий характер гемипареза, проводилась дифференциальная диагностика с постприступным тоддовским парезом. На электроэнцефалографии (ЭЭГ) от 09.02.2018 после 2-го эпизода гемипареза было зарегистрировано выраженное замедление основного ритма, при гипервентиляции низким индексом — эпилептиформная активность в левой височной области (рис. 3).

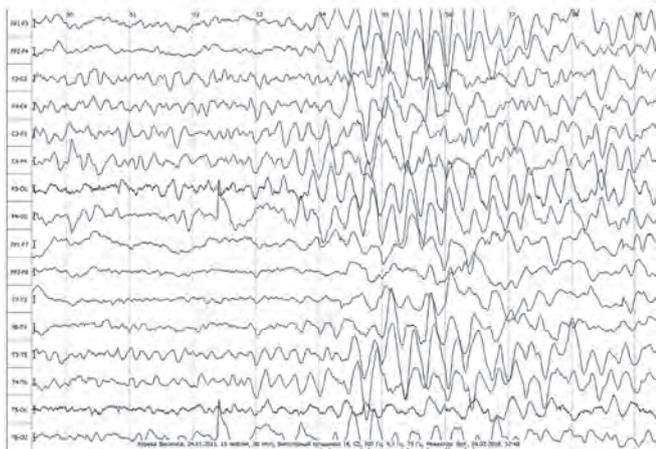


Рис. 3. ЭЭГ от 09.02.2018 после 2-го эпизода гемипареза: замедление основного ритма, при гипервентиляции низким индексом. Эпилептиформная активность в левой височной области

Fig. 3. Electroencephalography from 09.02.2018 after the second episode of hemiparesis. Epileptiform activity in left temporal lobe

Выявленные при ЭЭГ изменения расценены в рамках неспецифических изменений на фоне очагового поражения головного мозга, противосудорожная терапия не назначалась.

На 7-е сутки после эндолюмбального введения МТХ возникло пароксизмальное состояние в виде «отсутствующего взгляда», слабости мышц правой половины лица, диффузной гипотонии, длительностью до 2 мин, купировалось самостоятельно. При контрольной ЭЭГ после пароксизма эпилептической активности не зарегистрировано (рис. 4).

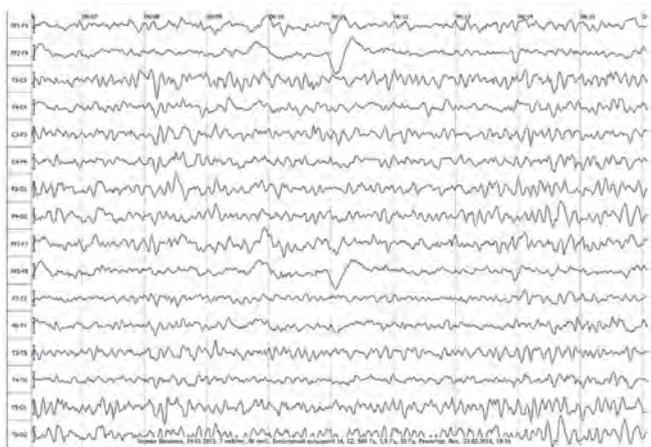


Рис. 4. ЭЭГ от 12.02.2018 после 3-го пароксизмального состояния: эпилептической активности не зарегистрировано

Fig. 4. Electroencephalography from 12.02.2018 after third paroxysmal episode: no epileptiform activity

С учетом проводимой терапии по поводу основного заболевания (ОЛЛ), клинических проявлений пароксизмальных состояний и особенностей МР-картины проводилась дифференциальная диагностика между острым нарушением мозгового кровообращения, токсической лейкоэнцефалопатией, синдромом задней обратимой энцефалопатии, постприступным тоддовским парезом. На основании клинической картины (преходящий гемипарез), временной взаимосвязи с проводимой терапией основного заболевания (дебют неврологической симптоматики на 3-и сутки после введения МТХ), а также после анализа полученных результатов обследования (симметричные участки цитотоксического отека в семиовальных центрах, отсутствие эпилептической активности по данным ЭЭГ), состояние было расценено как подострая токсическая (метотрексатовая) лейкоэнцефалопатия с инсультоподобным течением.

Ребенку на 13 дней была прекращена ПХТ, проводилась нейротрофическая терапия (янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин, холина альфосцерат) с введением фолиевой кислоты [5, 6].

По данным контрольной МРТ на 18-е сутки от предыдущего исследования отмечалась положительная динамика в виде регресса измененного сигнала от белого вещества семиовальных центров в режиме ДВИ (рис. 5), без выраженных изменений на стандартных МР-режимах.

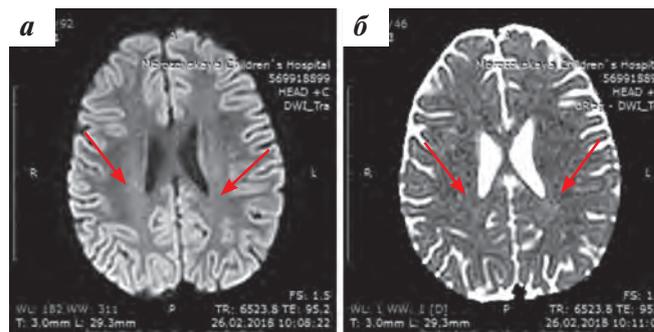
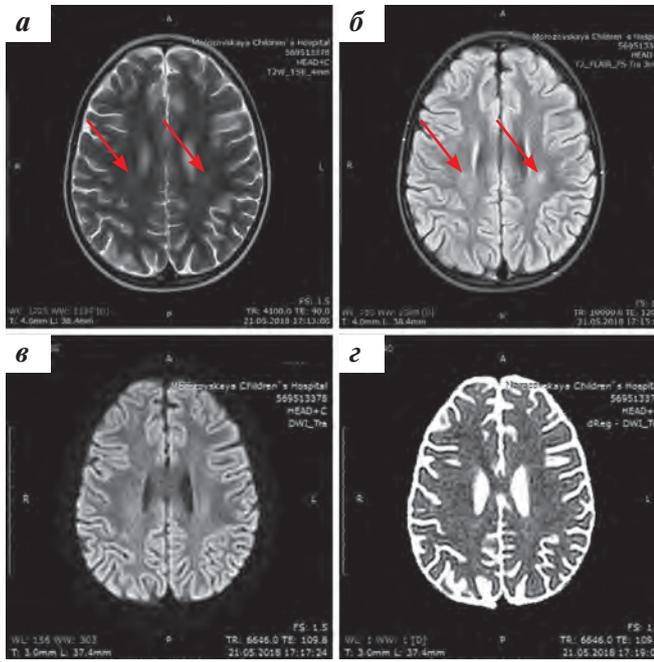


Рис. 5. МР-изображения головного мозга на 18-е сутки после эпизодов гемипареза в аксиальной проекции в режиме ДВИ —  $b = 1000$  (а) и ИКД (б). Выявленные ранее изменения МР-сигнала в семиовальных центрах регрессировали

Fig. 5. MRI images of the brain in axial view in DWI —  $b = 1000$  (a) with corresponding ADC (b) in 18 days after the episodes of hemiparesis. DWI images shows regression of diffusion restriction in both centrum semiovale

В неврологическом статусе сохранялись минимальные изменения в виде асимметрии сухожильных рефлексов, без снижения мышечной силы. Курс консолидации в рамках протокола ALL-MB-2015 был продолжен. Была достигнута клинико-гематологическая ремиссия основного заболевания, в неврологическом статусе — правосторонняя пирамидная недостаточность без отрицательной динамики. Химиотерапию переносит удовлетворительно, без признаков нейротоксичности.

При проведении контрольной МРТ через 3 мес от момента возникновения первого пароксизмального состояния сохраняются небольшие зоны повышенного МР-сигнала в режимах FLAIR и T2 в семиовальных центрах, в режиме ДВИ измененного МР-сигнала не визуализируется (рис. 6).



**Рис. 6.** МР-изображения головного мозга пациентки X. в аксиальной проекции в режимах T2 (а), FLAIR (б), ДВИ (в) с ИКД (г). В режимах T2 и FLAIR отмечаются слабо выраженные глиозные изменения в области семиовальных центров с 2 сторон (указаны стрелками). Изменения в режиме диффузии не заметны

**Fig. 6.** MRI patient's brain images in axial view in T2 (a), FLAIR (b) and DWI (в) images with corresponding ADC (г). In the T2 and FLAIR modes, weakly expressed gliosis changes are noted in the region of the centrum semiovale from 2 sides (indicated by arrows). Diffusion mode changes are not noticeable

При анализе полученных результатов обследования обращает на себя внимание отсутствие корреляции клинико-радиологических данных.

В анамнезе на протяжении 32 мес у ребенка не отмечалось повторных эпизодов гемипареза и другой очаговой неврологической симптоматики, эпилептической активности на ЭЭГ в динамике также не зарегистрировано.

### Клиническое наблюдение № 2

**Девочка С.,** в возрасте 5 лет установлен диагноз «ОЛЛ, В-II/В-III-иммунологический вариант с коэкспрессией CD33». Начата ПХТ по протоколу ALL-MB-2015 для пациентов группы D1. Терапию индукции перенесла удовлетворительно, достигнута клинико-гематологическая ремиссия. На этапе консолидации I на фоне введения L-аспарагиназы развилась генерализованная кожная аллергическая реакция. Консолидация II проводилась с применением HD MTX. Первое введение HD MTX пациентка перенесла удовлетворительно, однако при лабораторном контроле зафиксировано замедление клиренса MTX. На 11-й день после 2-го введения HD MTX у ребенка возникло пароксизмальное состояние в виде монопареза в правой руке до 3 баллов, снижения уровня сознания, нарушения речи, оральных автоматизмов с фиксацией взора и последующим сном. На 12-й день терапии отмечались преходящие речевые нарушения. На 13-й день после введения HD MTX – правосторонний гемипарез 3,5–4 балла, речевые нарушения в виде дизартрии, состояние купировалось самостоятельно в течение 1,5–2 ч (рис. 7). На ЭЭГ эпилептической активности не зарегистрировано.

Девочка С., 5 лет  
Ds: ОЛЛ, L1–L2-вариант по FAB, В-II/В-III-иммунологический вариант с коэкспрессией CD33, поражение центральной нервной системы (ЦНС) 2  
Girl С., 5 years old  
Ds: ALL, L1–L2-variant according to FAB, B-II//B-III-immunological variant with co-expression of CD33, lesion of the central nervous system (CNS) 2

Протокол ALL-MB-2015  
Protocol ALL-MB-2015

09.04.2019 Правосторонний гемипарез, моторная афазия, парез левой руки – 1,5 ч  
Right-sided hemiparesis, motor aphasia, paresis of the left hand – 1,5 hour

05.04.2019 Правосторонний гемипарез, нарушение речи, оральные автоматизмы → сон  
Right-sided hemiparesis, speech impairment, oral automatism → sleep

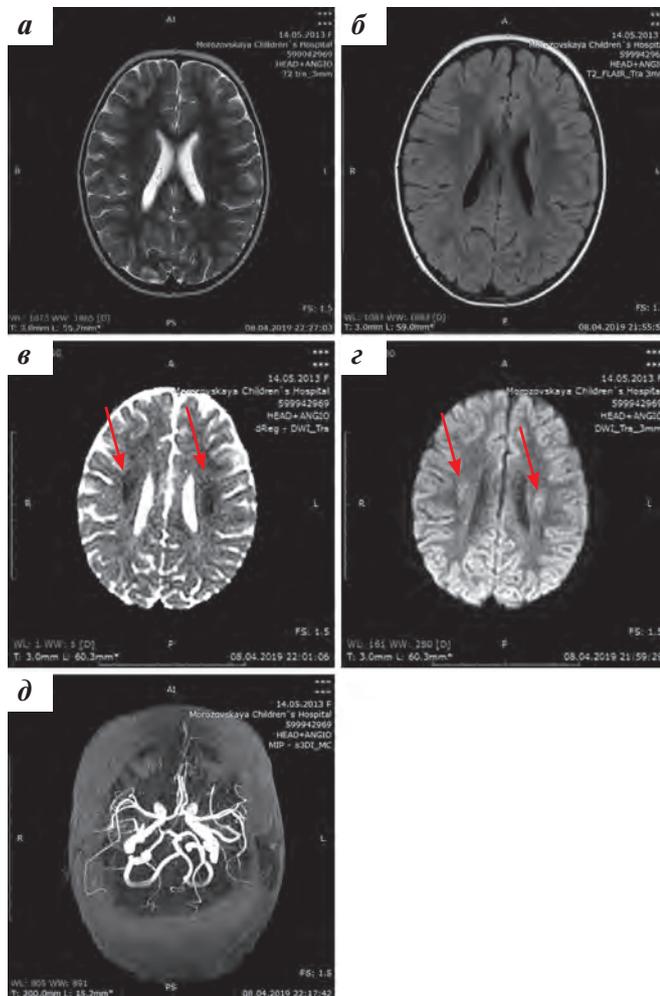
06.04.2019  
Нарушение речи, слюнотечение  
Speech impairment, salivation



**Рис. 7.** Соотнесение схем ПХТ и неврологической симптоматики девочки С. DNR – даунорубин

**Fig. 7.** Correlation of polychemotherapy schemes and neurological symptoms of girl С. DNR – daunorubicin

Ребенку на 13-е сутки после HD MTX выполнена МРТ головного мозга, в семиовальных центрах с 2 сторон, больше слева, выявлены зоны измененного МР-сигнала (повышен в режиме ДВИ –  $b = 1000$ , с пониженным коэффициентом диффузии на ИКД), данных за сосудистую патологию не получено (рис. 8).

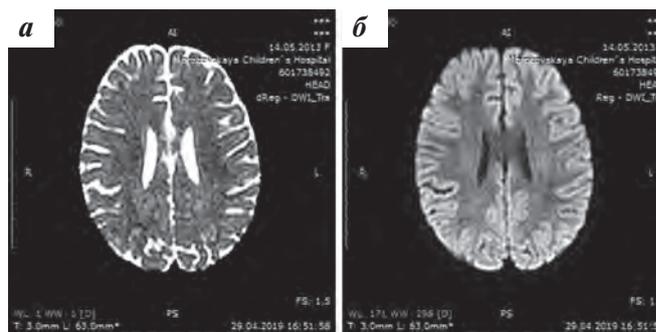


**Рис. 8.** МРТ головного мозга от 08.04.2019 на 13-е сутки после введения HD MTX: в аксиальной проекции в режимах T2 (а), FLAIR (б) и ДВИ –  $b = 1000$  (в), с ангиографией с соответствующим ИКД (г) и TOF 3D (д). МР-признаки цитотоксического отека в семиовальных центрах с 2 сторон (указаны стрелками). При ангиографии в режиме TOF 3D данных за артериальный тромбоз не получено

**Fig. 8.** MRI of the brain from 04.08.2019 on the 13<sup>th</sup> day after the introduction of HD MTX: in the axial projection in the modes T2 (a), FLAIR (б) and DWI –  $b = 1000$  (в), with angiography with corresponding ADC (г) and TOF 3D (д). DWI shows signs of cytotoxic edema in semioval centers from 2 sides (indicated by arrows). No data for arterial thrombosis was obtained with angiography in TOF 3D mode

С учетом клинической картины в виде преходящего гемипареза у ребенка, временной взаимосвязи с проводимой терапией основного заболевания (дебют неврологической симптоматики на 11-е сутки после введения HD MTX), а также после анализа полученных результатов обследования (симметричные участки цитотоксического отека в семиовальных центрах) состояние девочки было расценено как подострая токсическая (метотрексатовая) лейкоэнцефалопатия с инсультноподобным течением. ПХТ была прервана на 10 дней. По резуль-

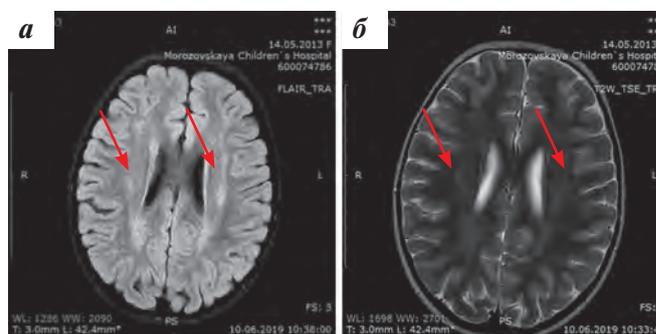
татам анализа крови уровни витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты в пределах нормы, ввиду чего проводились только нейротрофическая (янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин) и инфузионная терапия с учетом физиологических потребностей. При контрольной МРТ головного мозга на 21-й день от предыдущего исследования выявленные изменения регрессировали (рис. 9).



**Рис. 9.** МРТ головного мозга от 29.04.2019 в аксиальной проекции в режиме ДВИ –  $b = 1000$  (а) с соответствующим ИКД (б) на 21-е сутки от предыдущего исследования: регресс ранее выявленных изменений в семиовальных центрах

**Fig. 9.** MRI of the brain from 29.04.2019 in axial projection in DWI –  $b = 1000$  (a) with corresponding ADC (б) on the 21<sup>st</sup> day from the previous study: regression of previously identified changes in both centrum semiovale

В неврологическом статусе очаговой симптоматики за период наблюдения не отмечалось. Продолжена ПХТ в рамках протокола. На МР-томограммах через 2 мес от дебюта неврологической симптоматики отмечено симметричное повышение МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR от перивентрикулярного белого вещества без вовлечения подкорковых структур. Описанные изменения являются характерными для хронической токсической метотрексатовой лейкопатии (рис. 10).



**Рис. 10.** МРТ головного мозга от 10.06.2019, выполненная через 2 мес от дебюта очаговой неврологической симптоматики: в режимах FLAIR (а) и T2 (б) наблюдаются симметричные гиперинтенсивные очаги в белом веществе обоих семиовальных центров (указаны стрелками)

**Fig. 10.** MRI brain images from 10.06.2019, after 2 months of the onset of neurological symptoms: in axial view in FLAIR (a) and T2 (б) symmetrical hyperintense foci in white matter of both centrum semiovale (indicated by arrows)

Нарастания очаговой неврологической симптоматики не фиксировалось. Продолжена терапия в рамках протокола ALL-MB-2015. С 24.07.2019 по 02.08.2019 проведено краниальное облучение в суммарной очаговой

дозе 12 Гр. Через 2 мес после лучевой терапии отмечено нарастание общемозговой симптоматики в виде сонливости, слабости, а также фебрильная лихорадка без очагов инфекции. По результатам проведенного комплексного обследования, а также с учетом анамнеза состояние расценено как постлучевая энцефалопатия. По данным МРТ головного мозга в динамике за 3 мес отмечено нарастание токсической лейкоэнцефалопатии (рис. 11).

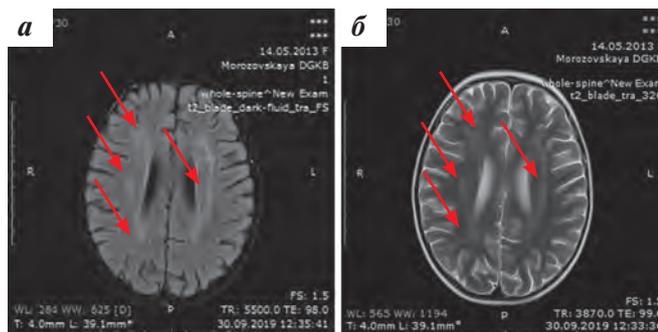


Рис. 11. МРТ головного мозга от 30.09.2019. В динамике за 3 мес в режимах FLAIR (а) и T2 (б) наблюдается нарастание токсической лейкоэнцефалопатии. Увеличение вовлечения белого вещества полушарий большого мозга (указано стрелками)

Fig. 11. MRI of the brain from 30.09.2019. An increase in toxic leukoencephalopathy is observed over 3 months in the FLAIR (a) and T2 (b) modes. Increased white matter involvement of the cerebral hemispheres (indicated by arrows)

Ребенку проводилась нейротрофическая и противоотечная терапия (пираретам, ацетазоламид, дексаметазон), на фоне которых в неврологическом статусе отмечена положительная динамика в виде регресса общемозговой симптоматики. Клинико-гематологическая ремиссия сохраняется, пациентка продолжает терапию в рамках протокола.

### Обсуждение

Дифференциальная диагностика поражений ЦНС у детей с тяжелой соматической патологией (включая пациентов с гемобластомами) представляет собой сложную задачу. Остро возникшая неврологическая симптоматика у таких больных обуславливает необходимость проведения широкого дифференциально-диагностического поиска, охватывающего и цереброваскулярную патологию (артериальный ишемический инсульт, интракраниальное кровоизлияние, тромбоз венозных синусов или их сочетание), инсультподобную мигрень после лучевой терапии (SMART), синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES), тромботическую микроангиопатию с вовлечением ЦНС, токсическую лейкоэнцефалопатию, включая лейкоэнцефалопатию с инсультподобным течением [7, 8]. Данные состояния могут быть связаны как с основным заболеванием, так и с осложнениями на фоне проводимой терапии и присоединившейся инфекции.

Важно учитывать инициальный статус ЦНС до начала специфической противоопухолевой терапии, возраст ребенка, возможные нежелательные эффекты

лекарственных средств, а также их межлекарственное взаимодействие. Инициальный неврологический статус у детей с ОЛЛ часто остается без должного внимания ввиду тяжести соматического состояния, которое определяется основным заболеванием. Проведение нейровизуализации до начала специального лечения также бывает невозможно по тяжести состояния пациента, а также из-за необходимости как можно более раннего начала терапии.

Один из вариантов нейротоксичности – лейкопатия с инсультподобным течением – вариант подострой МТХ-ассоциированной токсической лейкопатии.

Противолейкозное действие МТХ основано на ингибировании дигидрофолатредуктазы, что снижает количество тетрагидрофолата (ТНФ), который, в свою очередь, используется для синтеза ДНК, дефицит которой приводит к гибели клеток. Восстановление ТНФ в результате его метаболизма приводит также к уменьшению синтеза метионина из гомоцистеина. Метионин затем превращается в S-аденозил метионин, метил-донор, который играет ключевую роль в образовании миелиновых оболочек. Производные же гомоцистеина являются эксайтотоксичными и приводят к повреждению эндотелия сосудов и развитию инсультов. Гомоцистеинемия также вызывает повышение эндогенных агонистов NMDA-рецепторов (гомоцистеиновая кислота, цистеин-сульфиновая кислота) и усиливает глутаматергическое возбуждение в головном мозге [6, 9].

Таким образом, с учетом биохимического действия МТХ пациентам с гемобластомами может быть показано определение в крови уровней витамина B<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, а также гомоцистеина, нивелирование дефицита которых, вероятно, позволит уменьшить токсическое действие МТХ (с учетом механизма действия данного препарата) [10].

В приведенных нами наблюдениях для подострой метотрексатовой нейротоксичности четкой корреляции клинико-радиологических симптомов и снижения уровня цианокобаламина и фолиевой кислоты отмечено не было. Вероятна роль биохимических и метаболических особенностей у каждого человека, что объясняет относительно хорошую переносимость терапии МТХ одними пациентами и развитие токсических проявлений у других. Ведется поиск вероятных генетических маркеров гиперчувствительности к МТХ, таких как *TRIO*, *PRKG1*, *ANK1*, *COL4A2*, *NTN1* и *ASTN2*, а также исследуется полиморфизм *MTHFR* [5, 11].

В настоящее время роль указанных генов изучается. Пациентам в представленных нами клинических наблюдениях исследование генов данной панели не проводилось ввиду отсутствия их доказанной клинической значимости.

Ведущую роль в выборе терапевтической тактики основного заболевания играет клиническая эффективность лечения ОЛЛ и переносимость препаратов.

Хотелось бы подчеркнуть важность инициальной оценки неврологического статуса и проведения нейровизуализации у пациентов с ОЛЛ для оценки

рисков развития поражения ЦНС на фоне основного заболевания и его терапии. Стоит отметить, при уточнении анамнеза было выяснено, что пациентка С. в неонатальном периоде перенесла менингит. Вероятно, предшествующее поражение ЦНС сыграло определенную роль в развитии метотрексатовой нейротоксичности у ребенка, а краниальное облучение является дополнительным фактором риска лейкоэнцефалопатии [12].

С учетом высокой эффективности проводимой современной терапии важным становится вопрос о качестве жизни пациентов после завершения лечения, что приобретает еще большую актуальность в педиатрической популяции.

Отдаленные последствия проводимой программной терапии у детей с ОЛЛ – проблема, издавна интересующая исследователей. Так, например, по результатам катанестического наблюдения 301 пациента с ОЛЛ клиники Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США) авторы пришли к выводу, что эпизод острой лейкоэнцефалопатии во время химиотерапевтического лечения коррелирует с более высоким риском нейроповеденческих проблем и МР-признаками поражения белого вещества лобных отделов головного мозга. Высказывается гипотеза, что состояние больных становится клинически значимым при более обширных повреждениях белого вещества, однако нейрокогнитивные нарушения определяются раньше при поражениях, верифицируемых только при функциональной и диффузной тензорной МРТ [13].

Персонализированный подход к выбору терапевтической стратегии с учетом анамнестических данных, оценки инициального статуса ЦНС, а также

генетических особенностей позволит снизить риски нейротоксических проявлений у пациентов. Важную роль играет своевременная верификация генеза возникших неврологических нарушений для определения оптимальной тактики сопроводительной терапии и решения вопроса о необходимости и сроках перерыва в проведении ПХТ, так как прогрессирование основного заболевания является жизнеугрожающим состоянием. Ранняя и оптимальная коррекция нарушенных функций ЦНС необходима для сохранения тайминга в рамках протоколов лечения, что является важным условием эффективности терапии онкологических заболеваний.

#### Заключение

Лечение пациентов с гемобластомами представляет собой сложную междисциплинарную задачу. Необходимы знания не только клинической картины и особенностей течения основного заболевания, но и возможных осложнений, возникающих как вследствие самого заболевания, так и обусловленных проводимой терапией. Своевременная диагностика и корректная трактовка возникающих неврологических событий позволят определить необходимость изменения режима терапии (перерыв в введении химиопрепаратов), рациональную сопроводительную неврологическую поддержку. Важность адекватной терапевтической тактики определяется необходимостью сохранения тайминга в рамках программного лечения онкологических заболеваний. Возможно, ранний регресс очаговых изменений головного мозга и неврологического дефицита является фактором уменьшения отдаленных последствий со стороны ЦНС, что особенно важно в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Inaba H., Pui C.H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev* 2019;38(4):595–610. doi: 10.1007/s10555-019-09834-0.
- Navarrete-Meneses M.D.P., Pérez-Vera P. Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda [Epigenetic alterations in acute lymphoblastic leukemia]. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2017;74(4):243–64. doi: 10.1016/j.bmhmx.2017.02.005.
- Ayalon I., Friedman S., Binenbaum Y., Oppenheimer N., Shiran S., Grisaru-Soen G., Uliel-Sibony S., Glatstein M., Kaplan J.M., Sadot E. A Case of Methotrexate Neurotoxicity Presented as Status Epilepticus, Encephalopathy, and High Fever. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619862311. doi: 10.1177/2324709619862311.
- Vežmar S., Becker A., Bode U., Jaehde U. Biochemical and Clinical Aspects of Methotrexate Neurotoxicity. *Chemotherapy* 2003;49:92–104. doi: 10.1159/000069773.
- Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D., Yang J.J., Khan R.B., Panetta J.C., Krull K.R., Inaba H., Rubnitz J.E., Metzger M.L., Howard S.C., Ribeiro R.C., Cheng C., Reddick W.E., Jeha S., Sandlund J.T., Evans W.E., Pui C.H., Relling M.V. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(9):949–59. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0808.
- Forster V.J., van Delft F.W., 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;78:1093–6. doi: 10.1007/s00280-016-3153-0.
- Pape L., Hartmann H., Bange F.C., Suerbaum S., Bueltmann E., Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(24):e1000. doi: 10.1097/MD.0000000000001000.
- Singh A.K., Tantiwongkosi B., Moise A.M., Altmeyer W.B. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome: Case report and review of the literature. *Neuroradiol J* 2017;30(6):568–73. doi: 10.1177/1971400917690009.
- Flott-Rahmel B., Schürmann M., Schluff P., Fingerhut R., Musshoff U., Fowler B., Ullrich K. Homocysteic and homocysteine sulphinic acid exhibit excitotoxicity in organotypic cultures from rat brain. *Eur J Pediatr* 1998;157 Suppl 2:S112–7. doi: 10.1007/pl00014291.
- Pope S., Artuch R., Heales S., Rahman S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *J Inher Metab Dis* 2019;42(4):655–72. doi: 10.1002/jimd.12092.
- Campbell J.M., Bateman E., Stephenson M.D., Bowen J.M., Keefe D.M., Peters M.D. Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78(1):27–39. doi: 10.1007/s00280-016-3043-5.
- 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;35(2):291–305. doi: 10.1002/1097-0142(197502)35:2<291::aid-cnrcr2820350202>3.0.co;2-v.
- Cheung Y.T., Sabin N.D., Reddick W.E., Bhojwani D., Liu W., Brinkman T.M., Glass J.O., Hwang S.N., Srivastava D., Pui C.H., Robison L.L., Hudson M.M., Krull K.R. Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis. *Lancet Haematol* 2016;3(10):e456–66. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30110-7.

Статья поступила в редакцию: 11.12.2020. Принята в печать: 09.02.2021.

Article was received by the editorial staff: 11.12.2020. Accepted for publication: 09.02.2021.