

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ «МОРОЗОВСКАЯ ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

БРОНИНА НАТАЛЬЯ ВИТАЛЬЕВНА

**НЕОТЛОЖНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

заслуженный врач РФ, профессор,

д.м.н. **Власов Павел Николаевич**

к.м.н. Щедеркина Инна Олеговна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Токсические энцефалопатии.....	10
1.1.1. Метотрексат	10
1.1.2. Флударабин.....	13
1.1.3. Цитарабин	14
1.2. Синдром задней обратимой энцефалопатии.....	16
1.3. Воспалительные поражения ЦНС.....	19
1.3.1. Энцефалопатия, связанная с иммунотерапией.....	19
1.3.2. Реакция трансплантат против хозяина с поражением ЦНС	24
1.3.3. Инфекционные поражения ЦНС у детей с заболеваниями системы крови.....	26
1.4. Дисметаболические энцефалопатии	29
1.5. Последствия лучевой терапии.....	32
1.5.1. Ранние осложнения лучевой терапии.....	32
1.5.2. Поздние осложнения лучевой терапии	33
1.6. Цереброваскулярная патология у детей с заболеваниями системы крови. .	34
1.7. Психиатрические особенности у детей с заболеваниями системы крови ..	37
1.8. Неврологические осложнения, ассоциированные с проведением спинномозговой пункции.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1. Критерии отбора и процедура сбора данных.....	39
2.2. Методы обследования пациентов	40
2.3. Методы статистической обработки	43
2.4. Характеристика пациентов	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
3.1. Токсические энцефалопатии.....	49
3.1.1. Группа пациентов после ТГСК.....	51
3.1.2. Группа пациентов на этапе ПХТ	54
3.2. Дисметаболические энцефалопатии	58
3.3. Воспалительное поражение ЦНС.....	62

3.4. Цереброваскулярная патология у детей с заболеваниями системы крови ...	68
3.4.1. Тромбозы церебральных венозных синусов	68
3.4.2. Внутричерепные кровоизлияния	70
3.4.3. Артериальный ишемический инсульт.....	72
3.6. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)	74
3.6.1. Факторы риска PRES	75
3.6.2. Клинические характеристики PRES.....	79
3.6.3. Терапия PRES	84
3.6.4. Исходы PRES	85
3.7. Диссоциативные расстройства и расстройства адаптации.....	88
3.8. Поражение ЦНС при заболеваниях системы крови.....	89
3.9. Другие поражения ЦНС	90
ОБСУЖДЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Значительное увеличение выживаемости детей с заболеваниями системы крови было достигнуто благодаря внедрению современных программ полихимиотерапии (ПХТ), включающих в том числе таргетные препараты и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [19, 67]. Одновременно с увеличением эффективности терапии основного заболевания возрастает число диагностированных осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Осложнения со стороны ЦНС могут возникать вследствие действия различных факторов (токсических, иммунных, инфекционных) [9, 31].

Верификация генеза неврологических симптомов представляет собой трудности для онкологов, гематологов и неврологов в связи с влиянием различных патогенетических механизмов, многокомпонентной терапии, неспецифичностью клинической картины и жалоб у детей, особенно раннего возраста. К основным неврологическим синдромам (НС) у детей с заболеваниями системы крови относятся нарушение уровня сознания, головная боль, очаговый неврологический дефицит, судороги и экстрапирамидный синдром [18, 21, 26, 128]. Острое развитие НС и их возможный жизнеугрожающий характер, определяют необходимость экстренных диагностических и лечебных мероприятий. В диагностический перечень патогенетического варианта неотложных неврологических состояний (ННС) входят токсическая и дисметаболическая энцефалопатии, синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome), воспалительное поражение ЦНС, в том числе иммунное, цереброваскулярная патология. Для верификации генеза ННС целесообразно проведение анализа не только клинической картины и проводимой медикаментозной терапии, но и оценки фонового состояния ЦНС и сопутствующей соматической патологии. Важную роль в диагностике поражения ЦНС играют лабораторные, функциональные и лучевые методы обследований.

Все это требует системного анализа причин и создания структурированного подхода к диагностике и лечению сопутствующих неврологических осложнений на всех этапах проводимой комплексной терапии основного заболевания и последующего наблюдения.

При анализе современной литературы, посвященной данной проблеме, не удалось найти стандартизированных протоколов по обследованию и ведению детей с ННС на фоне терапии заболеваний системы крови, а также подходов к сопроводительной неврологической терапии в острый и отдаленный периоды.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения неотложных неврологических состояний у детей с заболеваниями системы крови.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее частые патогенетические варианты неотложных неврологических состояний у детей с заболеваниями системы крови на этапах полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
2. Определить объем необходимых обследований у детей с остро развившимися неврологическими синдромами.
3. Изучить факторы риска синдрома задней обратимой энцефалопатии и оценить тяжесть его течения.
4. Разработать подходы к коррекции неврологических нарушений у изучаемого контингента пациентов с этиопатогенетических позиций.

Научная новизна

Впервые в современных условиях проведен анализ причин ННС у детей с заболеваниями системы крови в многопрофильном и специализированном стационарах. Определены оптимальные алгоритмы обследования и ведения этих пациентов в зависимости от генеза ННС, соматического статуса и проводимой терапии. Проведена комплексная оценка факторов риска (ФР) развития PRES у детей с заболеваниями системы крови. Предложена Шкала оценки степени тяжести

поражения вещества головного мозга (ГМ) при PRES (далее – Шкала PRES). Шкала PRES отражает тяжесть клинического течения синдрома и является вспомогательной для принятия решения об объеме и длительности сопроводительной неврологической терапии.

Практическая значимость

Результаты проведенного исследования повышают качество диагностики причин ННС при лечении заболеваний системы крови. Полученные данные позволяют своевременно оценить наличие факторов риска развития ННС с целью предотвращения острых неврологических симптомов и улучшения эффективности терапии основного заболевания. Предложенная система оценки тяжести течения PRES может быть использована для выбора тактики сопроводительной неврологической терапии PRES и определения сроков ее проведения.

Методология и методы исследования

Научная работа выполнена на основе ретроспективного анализа медицинской документации 125 детей и подростков с заболеваниями системы крови, у которых развились ННС. Объектом изучения явились случаи ННС у пациентов, соответствующих критериям включения. В работе использовались результаты клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, методы статистической обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Токсическая энцефалопатия и PRES – наиболее частые ННС у детей с заболеваниями системы крови.
2. Внутрочерепные кровоизлияния у детей с заболеваниями системы крови часто являются предикторами неблагоприятного исхода.
3. PRES у детей с заболеваниями системы крови развивается при воздействии не менее двух из следующих факторов риска: системные глюкокортикостероиды,

химиотерапия/иммуносупрессивная терапия, повышение артериального давления выше 95 перцентиля, нарушение почечной функции и течение инфекционного процесса.

4. Тяжесть течения PRES определяется объемом поражения головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии с использованием оригинальной авторской шкалы PRES.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов, полученных в исследовании, определяется достаточным количеством проанализированных случаев ННС у детей с заболеваниями системы крови, использованием в работе методов статистической обработки. Статистически значимыми считались результаты, при которых $p \leq 0,05$.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях:

1. IX Международный Балтийский конгресс по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2019 год).
2. 13-й Конгресс Европейского общества детской неврологии (Афины, 2019 год).
3. Межрегиональная научно-практическая конференция неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (XIX Северная Школа) (Санкт-Петербург, 2021 год).
4. XI Международный Балтийский конгресс по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2021 год).
5. VIII Московский Городской Съезд педиатров с межрегиональным и международным участием (Москва, 2022 год).
6. XII Балтийский конгресс по детской неврологии с международным участием (Санкт-Петербург, 2022 год).
7. Межрегиональная научно-практическая конференция неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (XX Северная школа)» (Санкт-Петербург, 2022 год).

8. 14-й Конгресс Европейского общества детской неврологии (Глазго, 2022 год).
9. XVII Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2023 год).
10. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Неврология в онкологии. Мультидисциплинарный подход к проблеме» (Санкт-Петербург, 2023 год).
11. XIII Балтийский Конгресс по детской неврологии с международным участием (Санкт-Петербург, 2023 год).

Диссертация заслушана и рекомендована к защите на заседании кафедры нервных болезней лечебного факультета при ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Протокол №36 от 04.07.2023).

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на ученом совете ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (Протокол № 1 от 26.01.2024).

Внедрение результатов в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в работу НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России» (директор – д.м.н., профессор Варфоломеева С.Р.), профильных отделений ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – к.м.н. Горев В.В.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 статей и тезисов, из них 3 оригинальных статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Так же главы в Национальном руководстве (Противоопухолевая лекарственная терапия. Национальное руководство. Под ред. Горбуновой В.А., Стениной М.Б., ГЭОТАР-Медиа, 2022 г.) и в монографии по детскому инсульту (Инсульт и

цереброваскулярная патология у детей и подростков. Под ред. Щедеркиной И.О., ГЭОТАР-Медиа, 2022 г).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проводилась диагностика и лечение всех ННС у детей с заболеваниями системы крови, включенных в исследование. Лично автором проведен анализ состояния проблемы по данным литературы, определены цель и задачи исследования, разработан дизайн научной работы, проанализирована медицинская документация, заполнена база данных, проведена статистическая обработка полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации на основании полученных результатов исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация содержит 124 страницы печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов проведенного исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Иллюстрирована 19 таблицами и 25 рисунками. Список литературы, включает 135 источников: из них 27 - отечественных, 108 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Неотложные неврологические состояния у детей

с заболеваниями системы крови (современное состояние проблемы)

У детей на всех этапах лечения заболеваний системы крови отмечаются высокие риски развития НС как вследствие лечения, так и ввиду прогрессии основного заболевания. К основным ННС относятся: токсическая и дисметаболическая энцефалопатии, PRES, воспалительное поражение ЦНС, в том числе иммунное (аутовоспалительное), цереброваскулярная патология, болевой синдром после спинномозговой пункции (СМП) [19].

1.1. Токсические энцефалопатии

Энцефалопатия – общее название поражения ГМ невоспалительной природы, возникающее ввиду различных нарушений (метаболических, гематологических, аутоиммунных, токсических, органной недостаточности) [74]. Токсическая энцефалопатия развивается в основном в результате реализации побочных эффектов лекарственных препаратов и может иметь клинические особенности и специфическую картину при нейровизуализации в зависимости от воздействующего фактора [77, 116].

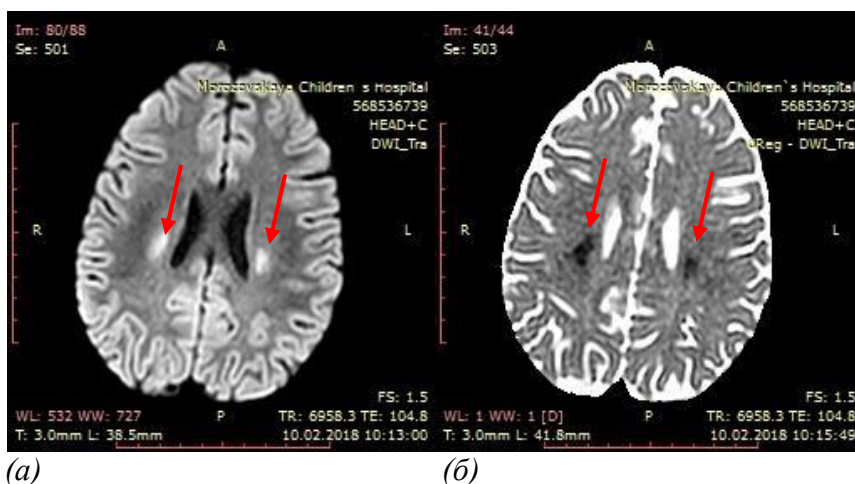
1.1.1. Метотрексат

Метотрексат (methotrexate - МТХ) - 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 острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Частота ННС у детей на фоне и после терапии высокими дозами МТХ составляет от 1 до 4,5% [18, 31, 33]. У 20,6% из 355 пациентов с ОЛЛ без неврологических симптомов в исследовании Bhojwani D et al. при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) была выявлена лейкоэнцефалопатия [38]. Выделяют острую, подострую и хроническую нейротоксичность МТХ [10].

Острая МТХ-ассоциированная нейротоксичность развивается в течение 2-72 часов после введения высокодозного или интратекального МТХ. К клиническим

проявлениям относятся: нарушения сознания, судороги, интенсивная головная боль и менингеальные симптомы (признаки асептического менингита). При исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) может выявляться повышение внутричерепного давления, плеоцитоз и высокий уровень белка [101].

Подострая ЦНС-токсичность МТХ характеризуется нарушением сознания, преходящим гемипарезом, речевыми нарушениями, судорогами и атаксией. Симптомы развиваются в сроки от 72 часов до 21 суток после парентерального или интратекального введения [18, 127]. Данный симптомокомплекс наиболее часто требует проведения дифференциальной диагностики с острым артериальным ишемическим инсультом (АИИ), потому данный вид лейкоэнцефалопатии определяют как «лейкопатия с инсультоподобным течением» [18, 127]. На МРТ ГМ в режиме диффузно-взвешенных изображений (ДВИ) с соответствующим измеряемым коэффициентом диффузии (ИКД) визуализируется двустороннее симметричное изменение сигнала от семиовальных центров с ограничением диффузии (цитотоксический отек) (Рисунок 1). Полный или частичный регресс выявленных радиологических изменений возможен в течение недели [109].

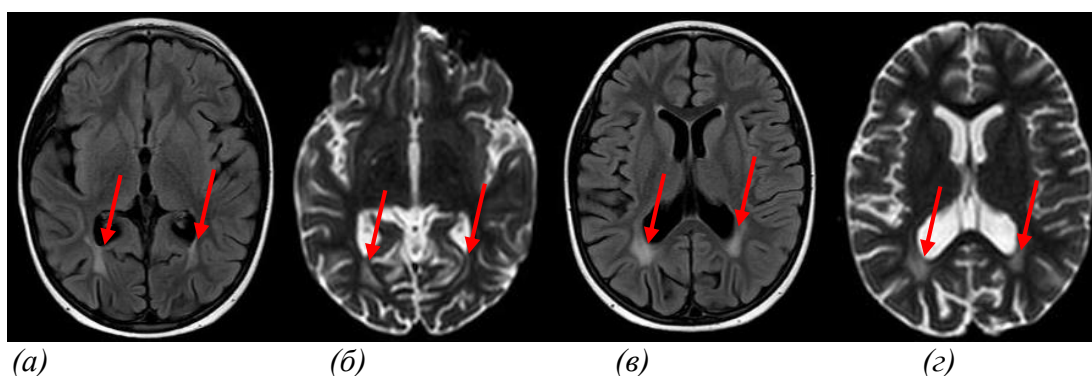


В аксиальной проекции в режиме ДВИ b1000 (а) с соответствующим ИКД (б) определяются симметричные участки с признаками ограничения диффузии в области семиовальных центров больших полушарий. (Изображение из архива автора).

Рисунок 1 - МРТ ГМ ребенка 4-х лет с острым лимфобластным лейкозом и лейкопатией с инсультоподобным течением

Хроническая нейротоксичность МТХ развивается в сроки от 1 месяца до нескольких лет после терапии и характеризуется чаще когнитивным дефицитом, трудностями в обучении. Так же может отмечаться изменение уровня сознания, судороги, двигательные расстройства, нарушение речевой и зрительной функций [101].

На МРТ выявляется симметричное повышение МР-сигнала в режимах T2 взвешенных изображений (ВИ) и режиме инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости (Fluid attenuation inversion recovery – FLAIR) от перивентрикулярного белого вещества без вовлечения подкорковых структур (Рисунок 2). Описанные изменения могут ассоциироваться с паренхиматозной атрофией и формированием гидроцефалии ex vasculo [107]. Патогенез данного состояния в настоящее время изучается. Предполагается некроз и демиелинизация белого вещества, повреждение астроцитов и нейронов (аксональное повреждение) [18, 101]. Краниальное облучение, низкий уровень витамина B12 и фолиевой кислоты в крови расцениваются как дополнительные факторы риска, утяжеляющие отдаленные последствия химиотерапии. Кроме того, необходимо учитывать и возможное лекарственное взаимодействие препаратов, применяемых при терапии основного заболевания и потенцирующую токсичность МТХ [18, 101].



В аксиальной проекции, в режимах FLAIR (а, в) и T2-ВИ (б, г) – отмечаются очаги повышенного МР-сигнала от перивентрикулярного белого вещества больших полушарий. (Изображение из архива автора).

Рисунок 2 - МРТ ГМ ребенка 7-ми лет с острым лимфобластным лейкозом и посттерапевтической (хронической МТХ) лейкопатией

В настоящее время продолжается поиск генетических полиморфизмов, повышающих риск токсического действия МТХ вследствие замедления его клиренса. Исследовалась роль различных генов в метаболизме МТХ, таких как *TRIO*, *PRKG1*, *ANK1*, *COL4A2*, *NTN1*, *ASTN2* и *MTHFR* [43]. Однако системный обзор фармакогенетических факторов, влияющих на фармакокинетику высоких доз МТХ при злокачественных новообразованиях у детей, показал, что единственным геном, влияющим на фармакокинетику МТХ, оказался *SLCO1B1* [118].

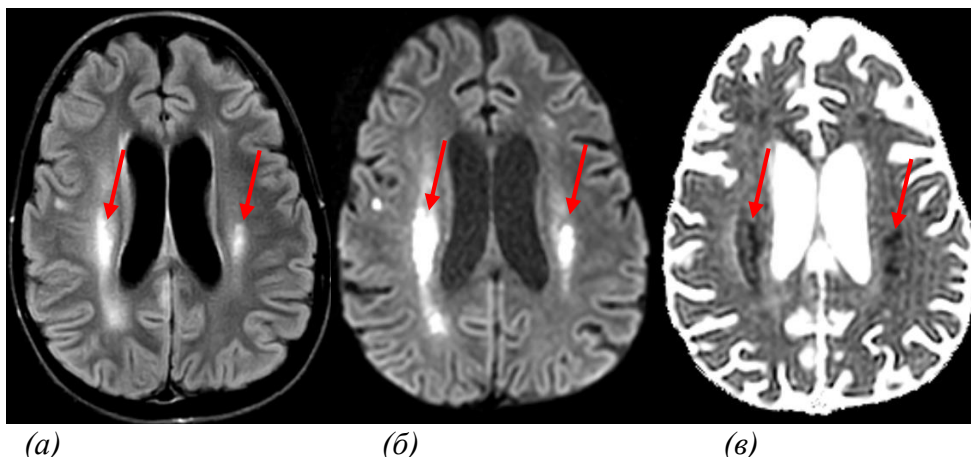
1.1.2. Флударабин

Флударабин - аналог пурина, подавляет синтез ДНК, вмешиваясь в работу рибонуклеотидредуктазы и ДНК-полимеразы, действует против делящихся и покоящихся клеток. Будучи фосфорилированным, флударабин ионизируется при физиологической кислотности сыворотки и эффективно задерживается в крови [130]. Флударабин используется в лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), а также в режимах кондиционирования перед ТГСК. По данным различных литературных источников частота острой лейкоэнцефалопатии, ассоциированной с флударабином, составляет от 0,2 до 36%, при этом имеются указания на дозозависимый эффект [45, 130].

В наблюдениях со стандартной дозой флударабина сообщается о легкой и обратимой нейротоксичности с частотой, не превышающей 10% [45, 81].

Токсическое действие флударабина на нервную систему проявляется в виде отсроченного и прогрессирующего поражения белого вещества ГМ через 3-8 недель после прекращения приема препарата. Отсутствие временной взаимосвязи между введением препарата и появлением неврологических симптомов затрудняет диагностику и установление причинно-следственных связей с введением лекарства [50]. На МРТ выявляются симметричные очаги гиперинтенсивного сигнала в режимах T2-ВИ и FLAIR с ограничением диффузии (Рисунок 3). Клиническая картина, характеризуется зрительными нарушениями, изменением сознания, включая галлюциноз, двигательными нарушениями или судорожным синдромом

[52]. Разрешение нейротоксичности происходит редко, у большинства пациентов наблюдается необратимая и тяжелая церебральная дисфункция, прогрессирующее ухудшение в течение нескольких месяцев, иногда заканчивающееся летальным исходом [79].



(а) В аксиальной проекции визуализируются зоны повышенного сигнала в режиме FLAIR (а), соответствующие участкам цитотоксического отека по данным ДВИ (б) с отрицательным ИКД (в). (Изображение из архива автора).

Рисунок 3 - МРТ ГМ ребенка 13-и лет с острым миелоидным лейкозом с токсической лейкоэнцефалопатией, ассоциированной с флударабином

1.1.3. Цитарабин

Цитарабин (ARA-C) – антиметаболит пиримидина, тормозящий синтез ДНК в опухолевой клетке. ARA-C посредством фосфорилирования в арабинозил цитозин трифосфат конкурентно ингибирует ДНК-полимеразу. По данным литературы, у 14% пациентов, получающих высокодозный ARA-C, развивается токсическое поражение ЦНС [54, 55].

Описываются различные клинические варианты нейротоксичности - явления энцефалопатии (сонливость, головная боль), симптомокомплекс поражения мозжечка, поперечного миелита (с развитием обратимой пара- и тетраплегии), судороги. Неврологический дефицит чаще обратимый, однако описываются и случаи летального исхода [55]. МР-картина вариабельна в зависимости от клинических проявлений. В остром периоде изменений на МРТ ГМ может не выявляться или могут отмечаться очаги поражения в соответствующих

клинической картине зонах (мозжечок, проводящие пути). В отсроченном периоде чаще выявляется субатрофия мозжечка [55, 80].

Вариант поражения ЦНС, ассоциированного с введением АРА-С представлен на Рисунке 4.

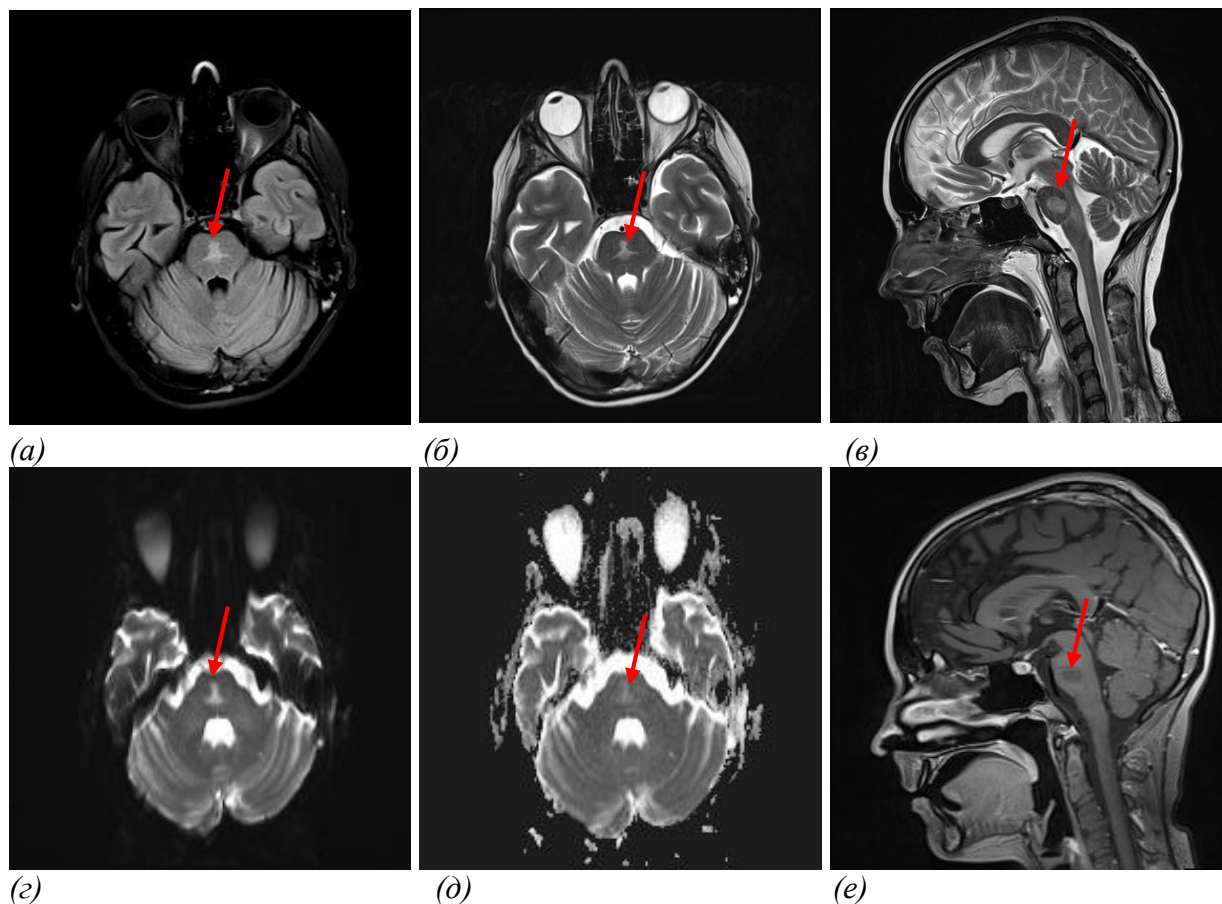


Рисунок 4 - МРТ ГМ ребенка 16-и лет с анапластической крупноклеточной ALK-позитивной лимфомой и АРА-С-ассоциированной нейротоксичностью

В аксиальной проекции в режимах FLAIR (а), T2-ВИ (б), ДВИ (г) и ИКД (д), а также в сагиттальной проекции T2-ВИ (в) и T1-ВИ с внутривенным контрастом – повышение МР-сигнала в области Варолиева моста, не накапливающее к/в. (Изображение из архива автора).

Определенная роль в патогенезе отводится уменьшению количества клеток Пуркинье в мозжечке. Симптомы манифестируют чаще через 6-8 дней после введения высокодозного АРА-С и сохраняются от 3 до 14 дней [114]. В литературе встречаются описания клинических случаев цитарабиновой нейротоксичности с терапией путем введения гормонов, проведением плазмафереза [54, 97 135].

Проблема токсичности АРА-С и поиск подходов к её терапии требуют дальнейшего изучения. Считается, что с целью уменьшения нейротоксических проявлений при лечении АРА-С возможно профилактическое назначение пиридоксина, однако убедительных данных в пользу этой гипотезы не получено [51].

1.2. Синдром задней обратимой энцефалопатии

PRES – клинико-радиологический синдром, который впервые был описан в 1996 году в серии клинических наблюдений из 15 пациентов [63]. Механизм развития PRES до настоящего времени не установлен. По одной из теорий высокое системное артериальное давление (АД) приводит к срыву процессов саморегуляции, гиперперфузии ГМ с повреждением эндотелия и вазогенным отеком. По другой теории эндотелиальная дисфункция приводит к сужению сосудов и гипоперфузии с развитием ишемии ГМ и последующим вазогенным отеком [63, 95].

Однако артериальная гипертензия отсутствует или не достигает верхних пределов срыва саморегуляции (150-160 мм. рт. ст.) у 25 % пациентов. Описывается развитие PRES у пациентов с нормальным или несколько повышенным АД в случаях аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), трансплантации солидных органов, аутоиммунных заболеваниях и химиотерапии [3, 23]. К лекарственным средствам, ассоциированными с развитием PRES, относятся цисплатин, циклофосфамид, интерферон, эритропоэтин, такролимус, циклоспорин, азатиоприн и аспарагиназа [23, 39].

Синдром системного воспалительного ответа и нарушение функции почек также рассматриваются как факторы, приводящие к развитию PRES. Патогенетической основой клинических состояний, ассоциированных с возникновением PRES, является системный иммунный ответ организма с развитием эндотелиальной дисфункции [5, 46, 73]. Частота PRES у детей с ОЛЛ варьирует от 1,6 % до 4,5 % (до 10% после алло-ТГСК) по данным разных авторов [29, 48]. У пациентов после алло-ТГСК частота PRES достигает 10% [84].

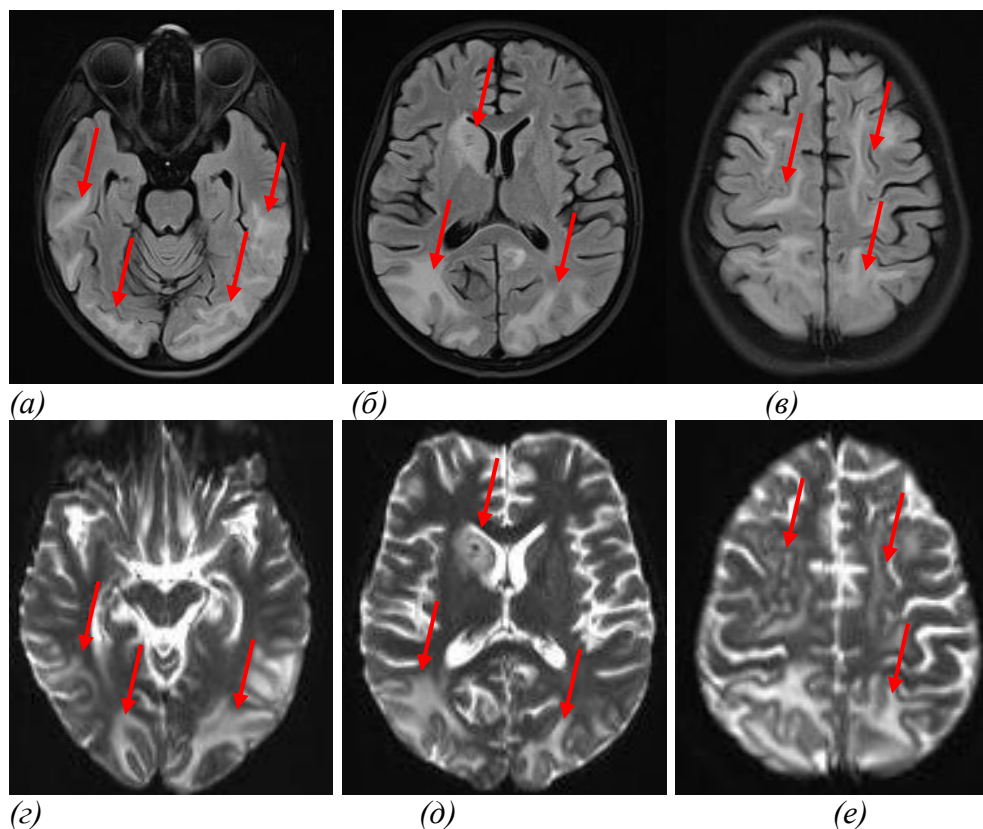
Развивается PRES преимущественно в течение первых трех месяцев терапии онкогематологических заболеваний [29].

По данным мультицентрового исследования на базе 22 онкологических центров Швеции, Норвегии, Дании, Финляндии, Исландии, Эстонии и Литвы, из 1378 детей с ОЛЛ PRES диагностирован у 52 пациентов (3,8%). В дебюте в клинической картине отмечались судороги (82,7%), нарушение сознания (64,7%), нарушение зрения (33,3%), головная боль (29,4%), пирамидные нарушения (26,9%), сенсорные нарушения/парестезии (13,7%), тошнота (20,0%), дисфагия (19,6%), а также диспраксия (6,0%) [29]. По данным исследователей из Турции, в результате анализа данных 312 пациентов с ОЛЛ, у 13 из них диагностирован PRES (4,3%), остальные клинические данные были сопоставимы с результатами скандинавских исследователей [48].

Учитывая описанные клинические характеристики, PRES входит в спектр дифференциальной диагностики причин ННС у детей с заболеваниями системы крови. На момент дебюта поражения ЦНС при PRES у пациентов часто отмечаются неспецифические электролитные нарушения. Может отмечаться гипонатриемия, гипокальциемия, снижение уровня магния и глюкозы [29, 48]. При исследовании ЦСЖ может быть обнаружено повышенное содержание белка. При одновременном выявлении методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирусов в ЦСЖ, состояние расценивается как «вирусный энцефалит». Однако при PRES ЦСЖ чаще всего не изменена [49].

Наиболее информативным методом для диагностики PRES является нейровизуализация. С учетом неспецифических изменений при проведении компьютерной томографии (КТ) ГМ, «золотым стандартом» диагностики считается МРТ ГМ [29, 49]. PRES на томограммах мозга характеризуется МР-признаками вазогенного отека (гипо- или изо- интенсивные изменения на T1-ВИ, гиперинтенсивные на T2-ВИ и FLAIR, без отрицательного коэффициента на карте диффузии, микрогеморрагии могут выявляться до 50% случаев в режиме, взвешенном по максимальной восприимчивости к компонентам распада крови (SWI - Susceptibility weighted imaging) (Рисунок 5). Выявляемые на МРТ очаговые

изменения чаще симметричные, однако, в атипичных случаях может встречаться унилатеральное поражение вещества ГМ [49]. На МР-ангиографии могут выявляться признаки васкулопатии, вследствие фокальной вазоконстрикции/вазодилатации и диффузной вазоконстрикции [111].



Диффузное повышение МР-сигнала от теменно-затылочных долей, с участком кровоизлияния в головке хвостатого ядра справа. Аксиальная проекция. Режимы FLAIR (а, б, в) и T2-ВИ (г, д, е) (Изображения из архива автора).

Рисунок 5 - МРТ ГМ девочки 11 лет с острым лимфобластным лейкозом и синдромом задней обратимой энцефалопатии

В патологический процесс вовлекается суб- и юкстакортикальное белое вещество (поражение серого вещества возможно до 40% случаев) затылочных и теменных долей, реже – лобных и теменных долей, базальные ядра и ствол ГМ [29, 49, 112].

Симптомы обычно регрессируют в течение нескольких дней/недель. Регресс изменений по данным МРТ ГМ отмечается в сроки от 21 дня до 2 месяцев,

у 10% пациентов – клинические и радиологические изменения могут сохраняться дольше [116].

1.3. Воспалительные поражения ЦНС

1.3.1. Энцефалопатия, связанная с иммунотерапией

Иммунотерапия (ИТ) является современным эффективным методом лечения злокачественных новообразований (ЗНО). К иммунотерапевтическим агентам, ассоциированным с развитием энцефалопатии, относятся ингибиторы иммунных контрольных точек, биспецифические активаторы Т клеток (bispecific T cell engagers - BiTE) и иммунные эффекторныe клетки [14, 100]. Наряду с высокой эффективностью иммунной терапии возможно развитие тяжелых жизнеугрожающих токсических реакций - синдрома высвобождения цитокинов (CRS - Cytokine release syndrome), синдрома нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) и других тяжелых иммуно-опосредованных нежелательных явлений [14, 100].

Блинатумомаб

BiTE – новый класс антител, используемых для терапии онкологических заболеваний. Такие антитела имеют 2 домена связывания, которые распознают антигены-мишени. Блинатумомаб - BiTE, используемый для лечения пациентов с рефрактерным В-линейным ОЛЛ. Блинатумомаб имеет 2 домена, один из которых связывается с CD3 на Т-клетках, а второй - с антигеном CD19 на В-клетках. Таким образом, после активации Т клеток происходит уничтожение опухоли [1, 100].

Наиболее частым осложнением терапии блинатумомабом является CRS [1, 100]. CRS – это системное расстройство, возникающее в результате супрафизиологической продукция провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 6 и 2, интерферона гамма, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Синдром характеризуется лихорадкой, тахипноэ, головной болью, тахикардией, гипотонией, сыпью и/или гипоксией (синдром капиллярной утечки) [83]. К возможным вариантам поражения ЦНС

относится энцефалопатия (головокружение, нарушение сознания) и судорожный синдром [106].

CRS может развиваться как в результате терапии ViTE (ввиду активации T клеток), так и на ранних сроках после проведенной ТГСК (связан с активностью донорских лимфоцитов или с системным воспалительным ответом на инфекционный агент). CRS обычно диагностируется по наличию лихорадки (температура $\geq 38^\circ\text{C}$), которая не связана с какой-либо другой причиной в качестве определяющего симптома; гипотензии; и/или гипоксии. Выделяют 4 степени CRS (Таблица 1) [78].

Таблица 1 - Консенсусная оценка CRS Американского общества трансплантации и клеточной терапии (American Society for Transplantation and Cellular Therapy – ASTCT) [78]

Параметр CRS	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Лихорадка	Лихорадка $>38\text{C}$	Лихорадка $>38\text{C}$	Лихорадка $>38\text{C}$	Лихорадка $>38\text{C}$
		с		
Гипотензия	нет	Не требуются вазопрессорная терапия	один вазопрессор с или без вазопрессина	Несколько вазопрессоров (за исключением вазопрессина)
		и/или		
Гипоксия	нет	Дотация кислорода <6 л/мин	Дотация кислорода >6 л/мин	Необходимость положительного давления (интубация и вентиляция)

Примечание. CRS - синдрома высвобождения цитокинов (CRS - Cytokine release syndrome).

Лихорадка определяется как температура тела больше 38°C , не связанная с какой-либо другой причиной. У пациентов с CRS, которые затем получают жаропонижающие или антицитокиновые препараты, такие как тоцилизумаб или стероиды, для определения степени тяжести измерение температуры больше не требуется. В этом случае оценка CRS основана на оценке степени гипотонии и/или гипоксии [78].

CAR-T клеточная терапия

CAR-T клеточная терапия (CAR-T - chimeric antigen receptor-T – химерный антигенный рецептор Т-клеток) – вид adoptивной клеточной ИТ, с успехом используемый для лечения ряда опухолей, прежде всего В-линейного ОЛЛ. Ее противоопухолевый эффект связан с действием генетически модифицированных Т-лимфоцитов на опухолевую клетку. Частыми осложнениями CAR-T терапии являются CRS и ICANS [68].

По литературным данным, начало ICANS можно ожидать ориентировочно на 5 день после инфузии CAR-T клеток [100], в отдельных случаях возникает и раньше, одновременно с CRS, однако чаще он развивается через несколько дней после разрешения CRS. Отсроченное начало ICANS (> 3 недель после инфузии) встречается у 10% пациентов. Поражение ЦНС при ICANS связано с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для активированных Т клеток и провоспалительных цитокинов [69]. Клиническая картина вариабельна: тремор в конечностях, нарушение сознания, головная боль, лейкоэнцефалопатия, судороги, бессудорожный эпилептический статус, отек вещества ГМ [3]. Для оценки энцефалопатии, связанной с иммунными эффекторными клетками (Immune effector cell-associated encephalopathy - ICE), используются критерии, приведенные в Таблице 2.

Таблица 2 - Балльная оценка ICE, как часть системы оценок ICANS, включает следующие критерии [78]

Ориентация (4 балла)	Ориентация в: год, месяц, город, больница
Наименование (3 балла)	возможность называть три объекта (например, часы, перо, кнопка)
Выполнение команд (1 балл)	Возможность выполнять простые команды («открой глаза», «покажи язык»)
Письмо (1 балл)	Возможность написать простое предложение
Внимание (1 балл)	Возможность считать в обратном порядке от 100 до 10

Примечания. ICE - энцефалопатия, связанная с иммунными эффекторными клетками (ICE - Immune effector cell-associated encephalopathy), ICANS - синдром нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).

Во взрослой популяции используются рекомендации Американского общества трансплантологии и клеточной терапии (American Society for Transplantation and Cellular Therapy - ASTCT) по оценке ICANS (Таблица 3).

Таблица 3 - Консенсусная оценка ICANS для взрослых, согласно рекомендациям ASTCT*

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Баллы по шкале ICE	7-9	3-6	0-2	0
Сознание	Спонтанное открывание глаз	Открывание глаз на голос	Открывание глаз на болевой раздражитель	Сопор/кома
Судороги	нет	Нет	Фокальный или генерализованный судорожный приступ, субклинические изменения на ЭЭГ, купируемые после вмешательства	Судорожный приступ длительностью более 5 минут или серия приступов (клинически/по данным ЭЭГ) без восстановления исходного уровня сознания в перерывах
Очаговые симптомы	нет	Нет	нет	Очаговый дефицит
Повышение ВЧД/ отек мозга	нет	Нет	Локальный отек при нейровизуализации	Диффузный отек ГМ; децеребрационная или декортикационная поза; парез отводящего нерва; отек диска зрительного нерва; триада Кушинга

*Примечания. *Степень ICANS определяется наиболее тяжелым событием*

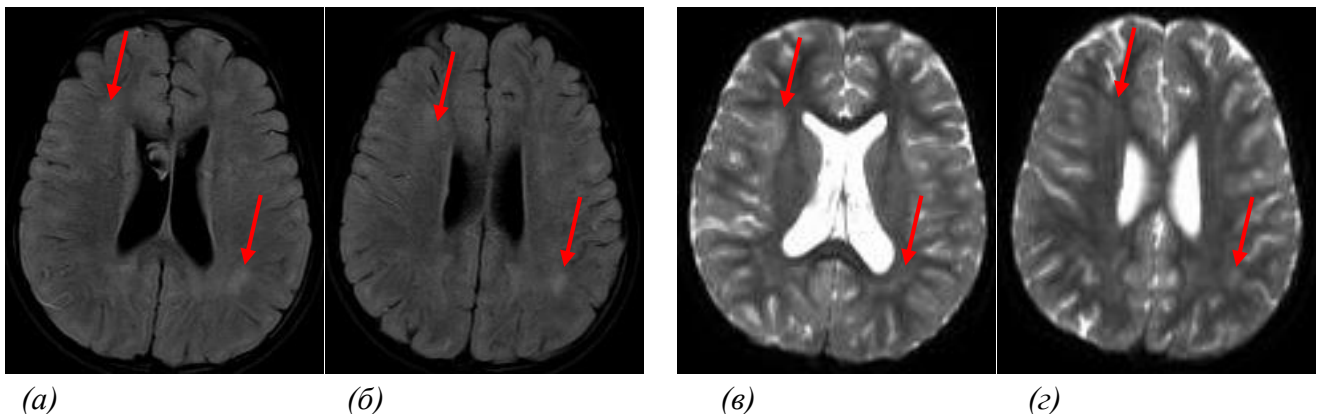
ICANS - синдром нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), ASTCT - Американское общество трансплантологии и клеточной терапии (ASTCT - American Society for Transplantation and Cellular Therapy), ICE - энцефалопатия, связанная с иммунными эффекторными клетками (ICE - Immune effector cell-associated encephalopathy), ВЧД -внутричерепное давление, ГМ – головной мозг, ЭЭГ – электроэнцефалография.

В алгоритм обследования пациентов с подозрением на ICANS включены: оценка неврологического статуса, осмотр офтальмолога с оценкой состояния дисков зрительных нервов, МРТ ГМ в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR, ДВИ, SWI с

внутривенным контрастированием (КТ ГМ при недоступности МРТ), при отсутствии противопоказаний – проведение СМП с клиническим и биохимическим анализом ЦСЖ, микроскопией, исследованием на вирусы. Всем пациентам с подозрением на ICANS целесообразно так же проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) для оценки биоэлектрической активности (БЭА) ГМ, исключения бессудорожного эпилептического статуса [3, 78].

У пациентов с высоким риском развития судорог CAR-T терапия проводится на фоне сопроводительного лечения противоэпилептическими препаратами (ПЭП), предпочтительным вариантом является леветирацетам. Терапия ICANS зависит от степени тяжести: при степени больше 1 рекомендовано лечение в условиях отделения интенсивной терапии. С противоотечной целью используются ацетазолamid, дексаметазон/метилпреднизолон, маннитол. Хирургические методы лечения (краниотомия) применимы при наличии показаний [90].

Несмотря на несколько отличающийся патогенез поражения ЦНС при иммунной терапии блинатумомабом и CAR-T, МР-картина значительных отличий не имеет: при легкой степени тяжести – без признаков патологии, в тяжелых случаях – неспецифические изменения в виде гиперинтенсивного сигнала в T2/FLAIR в различных областях, а также генерализованный отек вещества ГМ (Рисунок 6) [106].



Очаги повышения МР-сигнала белого вещества больших полушарий. Аксиальная проекция. Режимы FLAIR (а, б) и T2-ВИ (в, г). (Изображения из архива автора).

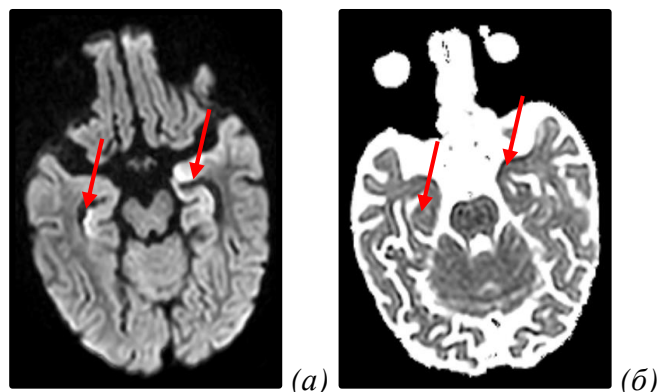
Рисунок 6 - МРТ ГМ девочки 5 лет с острым лимфобластным лейкозом и CRS с поражением ЦНС

1.3.2. Реакция трансплантат против хозяина с поражением ЦНС

На протяжении последнего времени ТГСК получила широкое применение при целом ряде как онкологических, так и неонкологических заболеваний. По литературным данным, частота неврологических осложнений после ТГСК составляет от 10 до 60% в зависимости от вида трансплантации [32, 116].

Наряду с описанными в данном обзоре иммунными неврологическими осложнениями возможен такой редкий вид поражения ЦНС как реакция трансплантат против хозяина (РТПХ). Это осложнение является недостаточно изученным. Большую сложность представляет собой дифференциальная диагностика типа поражения нервной системы у детей после ТГСК ввиду проводимой многокомпонентной противомикробной и иммуносупрессивной терапии, а также высокоинтенсивной химиотерапии в рамках режима кондиционирования [70]. По результатам консенсуса, опубликованного в 2010 году, утверждены критерии хронической РТПХ с поражением ЦНС [124]. Об остром поражении ЦНС, вероятно, в рамках иммунного поражения, есть лишь отдельные публикации [70, 123].

Хроническая РТПХ – осложнение, возникающее после +100 дня после проведения алло-ТГСК. Описаны полиморфные клинические проявления, поражение различных органов и тканей. Степень тяжести варьирует по клиническим и лабораторным характеристикам [15]. К неврологическим вариантам хронической РТПХ относятся: миозит (обычно полимиозит, реже миокардит или дерматомиозит), миастения Гравис, васкулиты и ангииты ЦНС, демиелинизирующие заболевания, энцефалиты (Рисунок 7) [71].



В аксиальной проекции в режиме ДВИ (а) и соответствующей ИКД (б) – признаки цитотоксического отека (рестрикция диффузии) в области медиа-базальных отделов, гиппокампов с 2 сторон, больше выраженное слева (Изображения из архива автора).

Рисунок 7 - МРТ ГМ мальчика 3 лет с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом и РТПХ с поражением ЦНС после алло-ТГСК

Критерии хронической РТПХ с поражением ЦНС [85, 124]:

1. Наличие хронической РТПХ с поражением других органов.
2. Неврологические признаки поражения ЦНС без других объяснений.
3. Соответствующее поражение ГМ по данным МРТ.
4. Изменения по результатам анализа ЦСЖ (плеоцитоз, повышенный уровень белка или иммуноглобулина G, появление олигоклональных антител).
5. Выявление соответствующих изменений по данным биопсии ГМ или патологоанатомического исследования.
6. Клинический ответ на иммуносупрессивную терапию.

Согласно консенсусу, 1 и 2 критерии являются обязательными, 3-6 – дополнительными. Для «достоверного» диагноза хронической РТПХ ЦНС, должны быть соблюдены все шесть критериев; для «возможного» - два обязательных и не менее двух дополнительных критериев. На практике соблюдение всех шести критериев является практически не выполнимым условием: все пациенты на протяжении длительного периода получают противомикробную терапию, части пациентов проводится иммуносупрессивная терапия (ИСТ) ввиду наличия другого вида РТПХ. Изменения в ЦСЖ могут отсутствовать как ввиду чувствительности используемых лабораторных методов, так и ввиду проводимой многокомпонентной терапии. Проведение же биопсии ГМ данным пациентам часто невозможно ввиду тяжелого соматического статуса, гипофункции трансплантата.

Так же, по данным разных авторов, клинический ответ на ИСТ так же может быть не достигнут ввиду резистентности РТПХ. Около 50% острой тяжелой РТПХ является стероид-резистентной, выживаемость таких пациентов составляет менее 20% [71, 134].

1.3.3. Инфекционные поражения ЦНС у детей с заболеваниями системы крови

Вторичные инфекционные поражения ЦНС у детей с заболеваниями системы крови включаются в спектр дифференциальной диагностики ввиду иммунокомпрометированного статуса пациентов (проведение ПХТ, в том числе, высокодозной, ТГСК, инициальное поражение костного мозга) и подразделяются в зависимости от инфекционного агента:

- бактериальные менингиты, энцефалиты;
- вирусные менингиты и энцефалиты (Таблица 4, Рисунок 8);
- грибковая инфекция (плесневые – аспергиллез, зигомикозы и дрожжевые – кандидоз, криптококкоз);
- паразитарные инвазии (токсоплазмоз);
- прионная болезнь (описаны случаи прионной болезни у пациентов после ТГСК) [42].

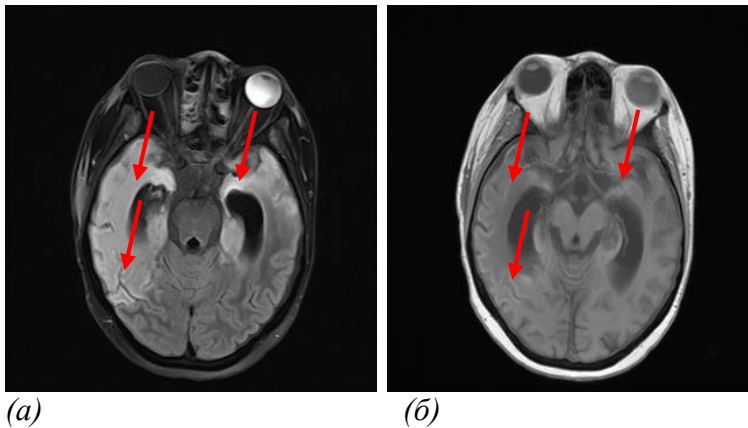
Таблица 4 - Диагностика, клиническая картина и терапия вирусных энцефалитов после ТГСК в зависимости от вида вируса [6, 28, 108, 126]

Вирус	Лабораторная диагностика	Клиническая картина	МР-картина	Терапия
HSV-1	ПЦР вируса в ЦСЖ	Энцефалит	Без патологии или очаговые изменения медиальных височных отделов, островка, поясной извилины	Ацикловир фоскарнет

VZV	ПЦР вируса в ЦСЖ Инtrateкальный гликопротеин E, IgG к VZV в ЦСЖ, Плеоцитоз в ЦСЖ.	Менингоэнцефалит Васкулопатия Инсульт	Неспецифические изменения	Ацикловир фоскарнет
EBV	ПЦР вируса в ЦСЖ, биопсия	Энцефалит, менингоэнцефалит	Неспецифические изменения	Ритуксимаб ацикловир ганцикловир фоскарнет
CMV	ПЦР вируса в ЦСЖ	Хореоретинит, миелит, радикулит, энцефалит и вентрикулит	Неспецифические изменения	Ганцикловир фоскарнет
HHV-6 (А и В)	Анализ ЦСЖ: Возможно: умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка; ПЦР вируса в ЦСЖ	Энцефалит, синдром неадекватной секреции АДГ	В начале – без патологии; Возможно: гиперинтенсивный сигнал от медиальных височных отделов (амигдала, гиппокамп)	Ганцикловир, фоскарнет, цидофовир
JCV	ПЦР вируса в ЦСЖ, Биопсия очага Триада: - демиелинизация -измененные астроцит -увеличение олигодендроглиальных ядер	Прогрессирующая мультифокальная лейкопатия – с постепенным нарастанием очаговой неврологической симптоматики	Множественные очаги демиелинизации в белом веществе	Восстановление иммунного статуса, снижение иммуносупрессивной терапии
ВК	ПЦР вируса в ЦСЖ,	Прогрессирующая мультифокальная лейкопатия – с постепенным нарастанием очаговой неврологической симптоматики	Множественные очаги демиелинизации в белом веществе	Восстановление иммунного статуса, снижение иммуносупрессивной терапии, цидофовир

AdV	ПЦР вируса в ЦСЖ	Энцефалит, Сочетание доказанной аденовирусной инфекцией в дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте	Неспецифические изменения	Цидофовир бринцидофовир
-----	------------------	---	---------------------------	----------------------------

Примечания. AdV – Adenovirus – Аденовирус, CMV – Cytomegalovirus – цитомегаловирус, EBV – Epstein – Barr virus - Эпштейна-Барр вирус, HHV-6 – Human herpesvirus 6 - вирус герпеса человека 6 тип; HSV-1 - Herpes Simplex virus-1 – вирус простого герпеса 1 тип; IgG иммуноглобулин класса G, VZV - Varicella Zoster Virus – вирус ветряной оспы; АДГ – антидиуретический гормон, ПЦР - полимеразная цепная реакция, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.



(а) Аксиальная проекция. Повышение МР-сигнала в режиме FLAIR (а) от височных долей обеих полушарий ГМ, больше справа, слабое постконтрастное усилением в T1-ВИ (б) (Изображения из архива автора).

Рисунок 8 - МРТ ГМ ребенка 16 лет с острым миелоидным лейкозом и цитомегаловирусным энцефалитом после алло-ТГСК

Энцефалит, вызванный вирусом герпеса человека 6 типа (Human herpesvirus 6 - HHV-6), является одним из типичных осложнений и важных причин смерти после алло-ТГСК. HHV-6 включает следующие подтипы: HHV-6А и HHV-6В + хромосомно интегрированный HHV-6 (Chromosomally Integrated - CIHHV-6). У 1% людей геном HHV-6А или HHV-6В интегрирован в хромосомные теломеры каждой ядродержащей клетки и наследуется по менделевскому типу. ДНК CIHHV-6 может обнаруживаться в крови и ЦСЖ без признаков герпетической инфекции. После ТГСК возможна реактивация HHV-6В и персистенция CIHHV-6. HHV-6В – наиболее частая причина энцефалита у пациентов после аллогенной ТГСК (алло-

ТГСК) [8, 126]. К клиническим особенностям ННУ-6 энцефалита относятся: энцефалопатия, судороги, синдром неадекватной секреции вазопрессина, нарушение кратковременной памяти, уровня сознания, сна [92].

Диагноз ННУ-6 энцефалита основывается на следующих признаках. МР-картина часто без патологии на начальных этапах, реже – гиперинтенсивный сигнал от медиальных височных отделов (амигдала, гиппокамп). В ЦСЖ может определяться умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка, ДНК ННУ-6В выявляется методом ПЦР [92].

У 20-60% пациентов после алло-ТГСК, перенесших ННУ-6 энцефалит, сохраняются нейропсихологические нарушения, у 25% наступает смерть от прогрессирующего течения нейроинфекции [92, 126].

1.4. Дисметаболические энцефалопатии

Энцефалопатия Вернике (ЭВ) – тяжелое неврологическое осложнение дефицита тиамин (витамина В1). Это осложнение известно в первую очередь как часть авитаминоза В1 – болезни бери-бери и корсаковского синдрома. Классическая триада симптомов, включающая нарушение сознания, атаксию и глазодвигательные нарушения, описана впервые в 1881 году немецким психиатром и неврологом Карлом Вернике [129]. По данным исследований, состояние гиповитаминоза развивается через 18-20 дней при отсутствии поступления тиамин в организм. Срок развития ЭВ составляет от 2 до 5 недель, в зависимости от исходного уровня тиамин [88, 103].

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и оперативные вмешательства повышают риск дефицита тиамин ввиду комплекса причин – мальнутриции, нарушения всасывания, эметического синдрома, диареи. Кахексия и катаболические процессы расцениваются у детей как вероятные причины ЭВ при иммунодефицитных состояниях и тяжелой соматической патологии. Онкологические и гематологические заболевания расцениваются как потенциально ассоциированные с дефицитом тиамин [47]. ЭВ считается возможным осложнением у детей, которым проводятся ПХТ и ТГСК [133].

По данным европейской федерации неврологических сообществ (EFNS - European Federation of Neurological Societies) общая (по результатам аутопсий) распространённость ЭВ варьирует в разных странах от 0,4% до 2,8% [59]. Vleggi-Torres и соавторы по результатам 180 аутопсий пациентов, перенесших ТГСК сообщают о 10 случаях ЭВ (5,5%), один из которых был непосредственной причиной смерти [40, 133]. Заболеваемость в детской популяции неизвестна, однако, предполагается, что около трети случаев ЭВ в педиатрической практике диагностируется посмертно [40, 58].

Согласно рекомендациям EFNS, клинический диагноз ЭВ может быть установлен при наличии 2 из 4 критериев: 1) недостаточность питания; 2) глазодвигательные нарушения; 3) мозжечковая дисфункция; 4) измененный психический статус (включая нарушение сознания) или легкие нарушения памяти. Достоверным методом лабораторной диагностики считается определение активности транскетолазы эритроцитов, однако, чаще исследуется содержание тиамин плазмы крови. Уровень тиамин плазмы крови плохо коррелирует с выраженностью клинической картины [34]. Нормальный уровень тиамин плазмы не исключает диагноз ЭВ, в том числе и ввиду возможной мутации гена его транспортера [34].

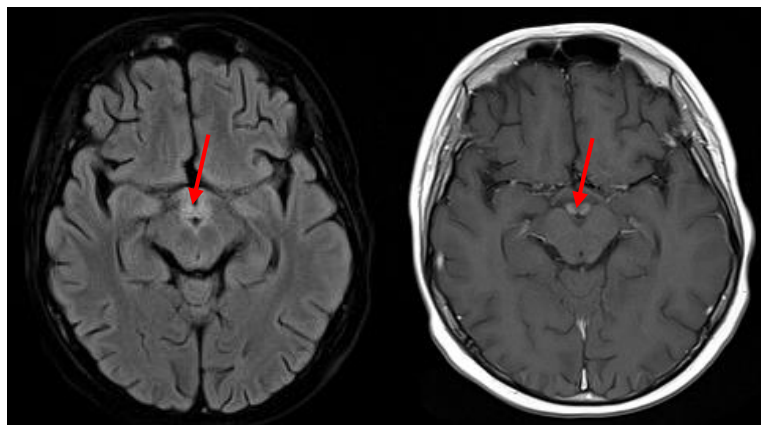
Тиамин является кофактором различных ферментов в углеводном обмене, включая транскетолазу, альфа-кетоглутаратдегидрогеназу, пируватдегидрогеназу и кетокислоты с разветвленной цепью дегидрогеназных комплексов [82]. В отсутствие тиамин нарушается метаболизм глюкозы в цикле Кребса и пентозофосфатном пути, что вызывает внутриклеточное накопление глутамата, который впоследствии высвобождается во внеклеточные пространства, связывается с рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA) и вызывает эксайтотоксическое повреждение и гибель клеток. Избыток внеклеточного глутамата может связываться так же с другими рецепторами, с проникновением натрия в клетку и их гибелью вследствие отека. Изменение осмотических градиентов клеточных мембран приводит к одновременному цитотоксическому и вазогенному отеку. Описаны различные генетические факторы, которые

увеличивают риски развития ЭВ, например, уменьшение аффинности транскетолазы к тиамину [36].

Потребность в тиамине зависит от скорости обмена веществ и повышается при высокой метаболической активности. Дефицит тиамина вызывает повреждение нейронов в областях мозга с высокими метаболическими потребностями. При нейропатологических исследованиях выявлены симметричные поражения медиальных отделов таламуса, мамиллярных тел, гипоталамуса, бугров четверохолмия, серого вещества вокруг Сильвиева водопровода и дна 4 желудочка. Для острого поражения характерны петехиальные и периваскулярные кровоизлияния, для хронического – глиоз, деструкция нейропилия и снижение числа нейронов [75, 76, 122].

Радиологическое исследование играет важную роль в диагностике ЭВ. EFNS рекомендует выполнение МРТ ГМ всем пациентам с подозрением на ЭВ для подтверждения диагноза. Наиболее часто на МРТ выявляются симметричные зоны гиперинтенсивного сигнала в T2 и FLAIR в медиальных отделах таламуса, мамиллярных телах, буграх четверохолмия, сером веществе вокруг Сильвиева водопровода и дна 4 желудочка. К атипичным вариантам относятся вовлечение мозжечка, ядер черепных нервов, красных ядер, головки зубчатых ядер, валика мозолистого тела, свода и коры ГМ [34].

В T1 может отмечаться слабое повышение МР-сигнала. Возможно развитие цитотоксического отека с появлением очагов ограничения диффузии и накопление контрастного вещества вследствие демиелинизации и некроза (Рисунок 9) [64]. При своевременной терапии тиаминотерапия возможен как полный, так и частичный регресс выявленных на МРТ изменений. Повреждение коры чаще ассоциируется с необратимыми изменениями и менее благоприятным исходом [93, 98].



(a)

(б)

Аксиальная проекция. Симметричное повышение МР-сигнала в режиме FLAIR (а) от сосцевидных тел, с постконтрастным усилением. T1-ВИ с внутривенным контрастом (б) (Изображения из архива автора).

Рисунок 9 - МРТ ГМ мальчика 14 лет с острым лимфобластным лейкозом и энцефалопатией Вернике

Гетерогенность изменений, выявляемых на МР-томограммах, может быть результатом различной степени тяжести течения ЭВ и сроков выполнения нейровизуализации от момента развития патологических неврологических симптомов [93].

1.5. Последствия лучевой терапии

Лучевая терапия (ЛТ) – один из методов лечения, входящий в схемы программной терапии острого лейкоза (краниальное облучение), а также используемый в режимах кондиционирования (тотальное облучение тела) перед ТГСК. Нейротоксичность - один из значимых побочных эффектов, ограничивающих применение ЛТ [116].

1.5.1. Ранние осложнения лучевой терапии

Синдром постлучевой сомноленции (СПС) – это клинический вариант постлучевой энцефалопатии. СПС развивается через 3–12 недель после краниального облучения у детей и включает сонливость, лихорадку, анорексию, тошноту, рвоту, дисфагию и мозжечковую атаксию. На ЭЭГ регистрируется

замедление БЭА. Клинические проявления персистируют 3–14 дней, после чего возможен регресс жалоб [32].

1.5.2. Поздние осложнения лучевой терапии

Поздние осложнения ЛТ включают постлучевую артериопатию (ПА). ПА - один из типов синдрома мойя-мойя, развивается через годы после проведенного облучения. Синдром характеризуется окклюзией дистальных отделов внутренних сонных артерий, проксимальных отделов средних и передних мозговых артерий, что повышает риск инсульта [87]. У пациентов с высоким риском развития ПА целесообразно проведение контрольных нейровизуализаций с сосудистым режимом для оценки возможности хирургической реваскуляризации [116].

Когнитивная дисфункция — это хорошо известное позднее (спустя годы) осложнение со стороны ЦНС. Молодой возраст на момент ЛТ является дополнительным фактором риска развития когнитивной дисфункции [35].

После проведения ЛТ описывается формирование кавернозных сосудистых мальформаций ГМ. Через 10 лет после краниального облучения кумулятивная частота случаев составляет 3–4% по данным ретроспективных исследований [60, 115].

Реже описываются субарахноидальные кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы ГМ (средний латентный период около 10,6 лет) [94].

Инсультоподобная мигрень после ЛТ (Stroke-like migraine attacks after radiation therapy - SMART) — это позднее осложнение краниального облучения, которое возникает через 2–10 лет после проведенной терапии. SMART проявляется в виде повторяющихся эпизодов мигренозных головных болей, очаговых неврологических нарушений и/или судорог. Патофизиология SMART не установлена, однако описаны гипоперфузия полушария, а также обратимые нарушения мозгового кровообращения [96, 125].

На МРТ ГМ выявляется преходящее одностороннее накопление контрастного вещества извилинами. Часто описываются судорожные приступы, возможно развитие бессудорожного эпилептического статуса [56].

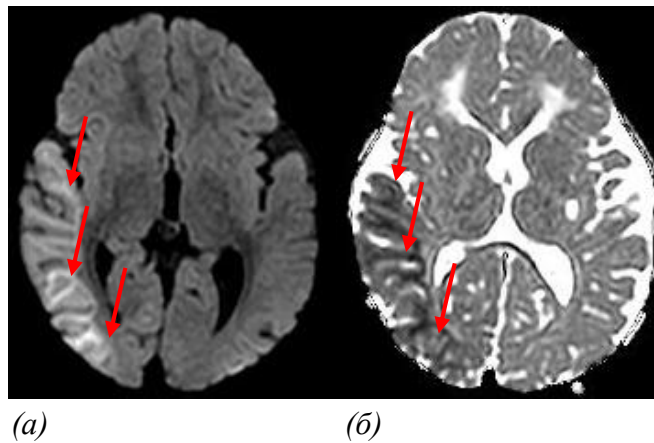
1.6. Цереброваскулярная патология у детей с заболеваниями системы крови

Гемобластозы и первичные опухоли ЦНС являются значимым фактором риска цереброваскулярной патологии у детей [20, 25]. В Таблице 5 приведены основные типы инсультов у пациентов с ЗНО и возможные механизмы их развития [41, 120].

Таблица 5 - Основные типы инсультов у детей и механизмы их развития

Тип инсульта	Причина	Механизм
Ишемический	Прямое опухолевое воздействие	Компрессия сосудов Сосудистая инфильтрация Опухолевая эмболия
	Системные эффекты опухоли	Гиперкоагуляция Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови Небактериальный тромботический эндокардит
	Осложнения терапии	Лучевая терапия Химиотерапия Хирургическое лечение Иммунотерапия Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Инфекционные осложнения (септическая эмболия, инфекционный васкулит)
Геморрагический	Прямое опухолевое воздействие	Кровоизлияние в опухоль Повреждение сосудистой стенки
	Системные эффекты опухоли	Коагулопатия Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови Тромбоцитопения Опухолевая аневризма
	Осложнения терапии	Лучевая терапия (в т.ч. вторичные сосудистые мальформации) Химиотерапия (коагулопатия)
Синус-тромбоз	Прямое опухолевое воздействие	Компрессия венозных синусов
	Системные эффекты опухоли	Гиперкоагуляция
	Осложнения терапии	Химиотерапия (дефицит антикоагулянтов) Гормональная терапия

Международная группа по изучению педиатрического инсульта (International Pediatric Stroke Study Group) проанализировала 3528 случаев АИИ и тромбоза церебральных венозных синусов (ТЦВС) у детей в 26 странах, участие в исследовании приняли 96 центров. Согласно полученным данным, ЗНО явились фактором риска в 3,3% случаев у детей с АИИ и в 10,7% случаев у пациентов с ТЦВС. В 40 % случаев АИИ был ассоциирован с гемобластозами и в 47% случаев - с ЗНО ЦНС. Авторы предполагают, что повышение риска инсульта у пациентов с указанными нозологиями может быть ассоциировано с облучением ГМ в процессе терапии (Рисунок 10) [117].

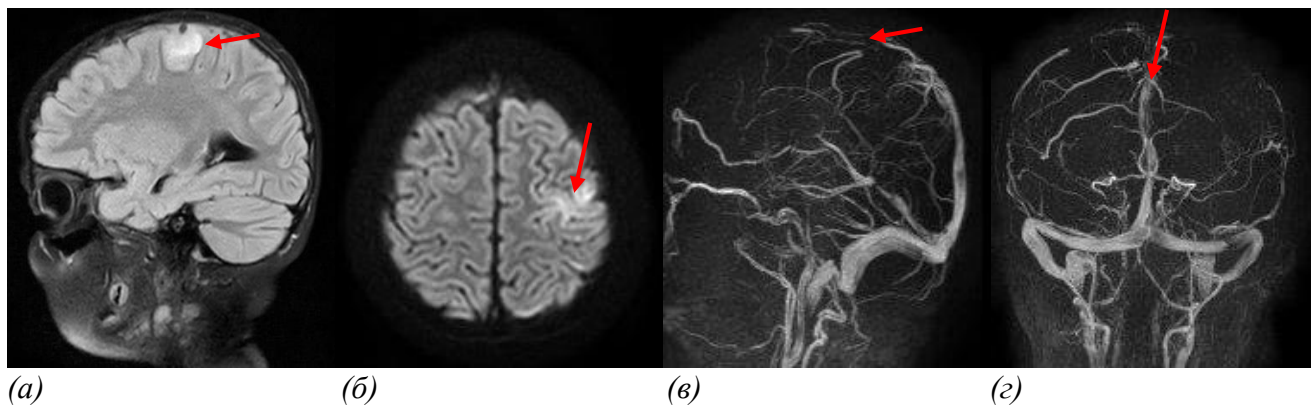


В аксиальной проекции в режиме ДВИ (а) и соответствующей ИКД (б) - цитотоксический отек (рестрикция диффузии) в правой теменно-затылочной области (Изображения из архива автора).

Рисунок 10 - МРТ ГМ ребенка 4 лет с острым лимфобластным лейкозом и АИИ после алло-ТГСК

Цереброваскулярные осложнения чаще развиваются в первые 5-6 месяцев после постановки онкологического диагноза [91]. Опухоли могут компримировать сосуды ГМ непосредственно, или вызывать стеноз ввиду инфильтрации перивентрикулярных пространств мелких сосудов. Опухолевая эмболия является редким осложнением ЗНО и характерна преимущественно для новообразований с внутрисердечной локализацией, однако описывается и для других видов неоплазий [105]. Так гиперлейкоцитоз у пациентов с лейкозом в остром периоде является значимым фактором риска АИИ ввиду как возможной механической окклюзии сосудов, так и вторичной гиперкоагуляции [62].

Проводимая парентеральная ПХТ препаратами аспарагиназы и антрациклинами, а также гормональная терапия могут явиться причиной гиперкоагуляции, что значительно увеличивает риски как АИИ, так и ТЦВС (Рисунок 11) [27, 44].



(а) В сагиттальной проекции в режиме FLAIR (а), аксиальной проекции в режиме ДВИ (б) – участок отека в кортикально-субкортикальном отделе левой теменной доли – может соответствовать венозному инсульту. МР-признаки тромбирования сагиттального синуса и кортикальных вен в режиме 3D TOF (в, г) (Изображения из архива автора).

Рисунок 11 - МРТ ГМ ребенка 5 лет с острым лимфобластным лейкозом и тромбозом сагиттального синуса

Инtrateкальное введение химиопрепаратов так же может приводить к ишемическому инсульту посредством развития вазоспазма или ввиду прямого нейротоксического действия у пациентов на фоне повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера [121]. Кардиоэмболический ишемический инсульт может развиваться вследствие вторичной кардиомиопатии у больных на фоне терапии препаратами группы антрациклинов.

Zadeh и соавт. проанализировали частоту цереброваскулярных осложнений в детском онкологическом центре (Ливан). В анализ включены случаи АИИ, интракраниальные кровоизлияния и ТЦВС, развившиеся у детей с 2008 по 2017гг. Описанные осложнения были выявлены у 2,9% детей. ТЦВС – наиболее частое осложнение по данным обзора, встречалось в 60% случаев, АИИ – в 22 % и интракраниальное кровоизлияние - в 18% [132].

К интракраниальным кровоизлияниям у пациентов с гемобластомами в дебюте заболевания и на протяжении фазы интенсивной терапии может привести

коагулопатия и тромбоцитопения. Также возможна геморрагическая трансформация АИИ. Согласно приведенным данным Z. Threlkeld и B. Scott, по результатам аутопсий у 22% пациентов с острым миелоидным лейкозом обнаружены внутрочерепные кровоизлияния (ВЧК) [120]. Исходы у пациентов с ЗНО и цереброваскулярной патологией хуже, чем у пациентов без онкологических заболеваний [89].

1.7. Психиатрические особенности у детей с заболеваниями системы крови

С увеличением количества возможных терапевтических методик у детей с гемобластозами наряду с неврологическими осложнениями повышается процент пациентов, которым необходима коррекция психоэмоционального статуса [12, 13, 22]. По данным M. Yardeni и соавт., у 48% детей в течение первого года после диагностированного онкологического заболевания отмечаются депрессивные и тревожные расстройства. Высоким остается процент данных расстройств и через 1 год – 26,9% [131].

По данным A. Muriel и соавт., у 31,6% детей из включенных в исследование, было диагностировано стероид-индуцированное аффективное расстройство. Авторы полагают, что семейный анамнез и социальные факторы играют значительную роль в предрасположенности к такому состоянию у детей [86]. У пациентов с ЗНО возможно так же включение конверсий в структуру психопатологического состояния [2].

Расстройства пищевого поведения в виде отказа от приема пищи или снижением ее потребления, отмечаются у 15,7% детей по данным A. Brinksma. Алиментарный дефицит так же является фактором риска дисметаболических энцефалопатий [7, 42].

В лечении детей с заболеваниями системы крови важную роль играет мультидисциплинарный подход, оценка всех факторов риска тех или иных осложнений, возникающих как на интенсивных этапах терапии, так и в отдаленном периоде.

1.8. Неврологические осложнения, ассоциированные с проведением спинномозговой пункции

СМП – лечебно-диагностическая процедура, которая применяется при терапии ряда заболеваний системы крови. СМП может использоваться для уточнения статуса течения заболевания и для интратекального введения химиопрепаратов. К общим осложнениям методики проведения относится [116]:

- а) вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие – жизнеугрожающее состояние, сопровождающееся быстрым нарастанием очаговой неврологической симптоматики; может развиваться при высоком внутричерепном давлении, наличии объемных образований над наметом мозжечка, признаках отека вещества ГМ. В целях уменьшения рисков целесообразно проведение нейровизуализации пациентам при наличии общемозговой, менингеальной симптоматики, обоснованном подозрении на текущий процесс в ГМ;
- б) эпидуральная гематома может возникнуть у пациентов с коагулопатией, проявляется симптомами компрессии спинного мозга на поясничном уровне – тазовые нарушения, нижний парапарез;
- в) постпункционная головная боль возникает при избыточном истечении/выведении ЦСЖ, характеризуется усилением в вертикальном положении с регрессированием симптоматики в горизонтальном положении; может сопровождаться фотофобией, легкими менингеальными симптомами. Следует учитывать, что при нарушении правил асептики и антисептики, а также у иммунокомпрометированных пациентов менингеальные симптомы могут быть признаками инфекционных осложнений [116].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Критерии отбора и процедура сбора данных

В рамках научной работы по исследованию причин ННС у детей с заболеваниями системы крови было выполнено более 10000 консультаций в отделениях Центра детской онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (МДГКБ) и НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ) в период с 01.12.2017 по 31.12.2022. В анализ включено 125 пациентов с заболеваниями системы крови, у которых за период наблюдения отмечено 176 случаев развития ННС: 109 (87,2%) пациентов в отделениях Центра детской онкологии и гематологии МДГКБ, 16 пациентов (12,8%) НИИ ДОиГ.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Детский возраст (от 0 до 17 лет 11 мес 29 дней).
2. Установленный на момент развития НС диагноз заболевания системы крови.
3. Наличие одного или сочетание нескольких из следующие НС:
 - 1) судорожный синдром
 - 2) экстрапирамидный синдром
 - 3) нарушение уровня сознания <13 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ)
 - 4) остро развившийся очаговый неврологический дефицит (глазодвигательные нарушения, парез/плегия, речевые нарушения)
 - 5) головная боль, интенсивностью более 7 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).
4. Терапия в отделениях Центра детской онкологии и гематологии МДГКБ и НИИ ДОиГ в период с 01.12.2017 по 31.12.2022.

При повторном развитии ННС у пациента с интервалом более 24 часов, события также включались в анализ.

Критерии исключения:

1. Возраст старше 18 лет.

2. НС у детей в рамках ранее установленного (до выставления диагноза заболевания системы крови) поражения ЦНС.

2.2. Методы обследования пациентов

В целях выявления факторов риска и тяжести ННС у детей с заболеваниями системы крови был проведен однофакторный и многофакторный анализ клинических, лабораторных и ассоциированных с лечением параметров:

- демографические показатели - возраст и пол;
- диагноз заболевания системы крови и их статус, сопутствующие заболевания и проводимая терапия у пациентов на момент дебюта ННС;
- неврологический статус, клинические симптомы на момент дебюта ННС;
- лабораторные показатели на момент дебюта ННС. Показатели биохимического анализа крови: мочевины, креатинина, С-реактивный белок (СРБ), электролиты (натрий, кальций ионизированный, калий), прокальцитонин, фолиевая кислота, тиамин. Вирусологическое исследование крови методом ПЦР. Клиническое и вирусологическое исследование ЦСЖ. Мониторинг уровня лекарственных препаратов в крови методом газожидкостной хроматографии – МТХ, ингибиторов кальциневрина. Исследование свертывания крови: стандартная коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновая активность по Квику, международное нормализованное отношение, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген) и расширенная коагулограмма (в дополнение к стандартной протеины С и S, D-димер, антитромбин III, плазминоген, гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт).
- Результаты инструментальных исследований: КТ ГМ, МРТ ГМ, ультразвукового исследования почек, ЭЭГ;
- Оценка факта назначения и длительности проведения противосудорожной терапии (ПСТ).

Сроки проведения нейровизуализации и её кратность зависели от состояния пациента, тяжести неврологического события, а также результатов первичного обследования.

МРТ ГМ проводилось в отделении лучевой диагностики МДГКБ и рентгенодиагностики НИИ ДОиГ. Для МРТ ГМ использовали томографы Phillips Ingenia напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла и Magnetom Skyra (Siemens) напряженностью магнитного поля 3 Тесла. Исследования проводились в стандартных режимах – T1 и T2 – ВИ, ДВИ, FLAIR, SWI с введением контрастного вещества (гадолиний содержащие препараты). МР-ангиография (МР-АГ) – в режиме 3D Time of Flight (TOF). КТ ГМ проводилось на томографах Brilliance (Phillips) и Somatom Scope 16 (Siemens).

На КТ ГМ оценивалось наличие гипо- или гиперденсных очагов. При их наличии высказывалось предположение об их генезе. При подозрении на ТЦВС проводилось исследование в сосудистом режиме. При необходимости, для уточнения генеза поражения ГМ - МРТ с введением контрастного вещества. На МР-томограммах ГМ оценивался характер очаговых изменений, определялся их вероятный генез. Таким образом, при наличии специфических изменений по МРТ ГМ их генез трактовался как АИИ, лейкоэнцефалопатия с инсультоподобным течением (вариант подострой токсической МТХ-энцефалопатии), токсическая лейкоэнцефалопатия, PRES, ЭВ, геморрагическое поражение ГМ. При наличии изменений двух категорий характер поражения расценивался как смешанный. При отсутствии выявленных изменений по данным МРТ ГМ – структурное состояние ГМ расценивалось как нормальное.

На базе отделений функциональной диагностики обоих центров проводилось ЭЭГ всем пациентам с пароксизмальными состояниями, а также при снижении уровня сознания для исключения бессудорожного эпилептического статуса. Исследование проводилось на аппаратах Нейрон-Спектр-5/S и Энцефалан-131. Оценивалось качество БЭА ГМ – нормальная, медленно-волновая или эпилептическая.

Количественная оценка уровня сознания проводилась согласно ШКГ – оценивались открывание глаз, речевая и двигательная реакция [119]. Максимальная оценка согласно ШКГ – 15 баллов, что соответствует ясному сознанию. При оценке в 13-14 баллов уровень сознания оценивается как умеренное оглушение, при 11-12 – как глубокое оглушение, при 8-10 баллах – как сопор, при 6-7 баллах – как кома I степени, при 4-5 – кома II степени, при ШКГ равной 3 – как запредельная кома, III ст. При развитии у ребенка судорожного приступа с нарушением сознания уровень сознания не оценивался. Оценка качественного нарушения уровня сознания проводилась совместно с врачами-психиатрами.

Интенсивность головной боли оценивалась с использованием ВАШ. На обратной стороне градуированной линейки, где 0 – «нет боли», 10 – «нестерпимая боль», больному предлагалось отметить точку, которая соответствовала интенсивности головной боли. В дальнейшее исследование были включены пациенты с оценкой >7 баллов, что соответствовало характеристике «сильная боль» [72].

Трактовка генеза ННС производилась по совокупности данных клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Отдельно проанализирована группа пациентов с PRES. С учетом вероятных причин развития PRES по данным литературы, всем пациентам проводился анализ следующих ФР [5]:

- применение глюкокортикостероидов (ГКС);
- парентеральная и/или интратекальная химиотерапия или ИСТ;
- повышение АД выше 95 перцентиля, и длительность его персистирования до развития неврологических нарушений;
- нарушение почечной функции;
- течение инфекционного процесса.

Были приняты следующие временные критерии для химиопрепаратов, ассоциированных с развитием PRES – для пегелированной аспарагиназы (PEG-ASP) – 21 день, для винкристина (VCR) – 7 суток, для всех остальных – не более 5 суток с момента внутривенного или интратекального введения. Описанные

временные интервалы приняты на основании фармакокинетических особенностей химиопрепаратов с учетом их возможной кумулятивной токсичности, а также после анализа опубликованных отечественных и зарубежных наблюдений по лекарственной нейротоксичности [5, 87, 102, 113].

Токсичность ПХТ в отношении нервной системы оценивалась в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений, версия 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 - CTCAE 5.0) [57].

Почечная функция оценивалась с использованием критериев педиатрической шкалы оценки риска повреждения почек (pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease - pRIFLE) [104].

Скорость клубочковой фильтрации оценивалась по формуле Шварца (модификация Bedside) [5, 110].

Случаи проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) так же отмечались при анализе причин развития PRES.

Инфекционный статус у пациентов в настоящем исследовании оценивался по результатам комплекса клинико-лабораторных данных. Как течение инфекционного процесса были расценены: стойкая лихорадка (более 37,5°C) без установленного очага инфекции у детей с агранулоцитозом и повышение СРБ более 20 г/л, а также вирусемия в диагностически значимом титре >500 копий/мл и/или выявление вирусов в ЦСЖ (методом ПЦР) [5].

Как дополнительные ФР расценивались терапия вориконазолом (ингибитор цитохрома P450) и карбамазепином (индуктор микросомальных ферментов печени, в частности, CYP3A4) [5].

2.3. Методы статистической обработки

Все полученные данные вносились в электронную базу данных в программе Excel Microsoft Office 2013. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences Statistics version 27.0 (SPSS Statistics) на основе собранной базы данных.

ОЛЛ	1	0	6	4	15	16	12	6	13	10	83
ОМЛ	0	1	0	2	1	0	3	4	2	3	16
ЮММЛ	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
НХЛ	0	0	0	0	1	1	5	1	7	3	18
ГКЛ	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Талассемия	0	0	0	0	1	0	1	2	1	1	6
Всего	1	1	7	6	18	18	21	13	23	17	125

Примечания. М – мальчики, Д – девочки, ОЛЛ-острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, НХЛ –неходжкинские лимфомы, ГКЛ – гистиоцитоз из клеток Лангерганса.

Все пациенты с установленными диагнозами получали лечение в рамках протоколов терапии, принятых в МДГКБ и НИИ ДОГ. Добровольные информированные согласия были подписаны всеми законными представителями пациентов перед началом терапии заболевания системы крови.

Терапия, проводимая пациентам, включала в себя ПХТ, ЛТ, ТГСК и ИТ.

4 пациента (3,2%) с установленным диагнозом острого лейкоза по тяжести состояния не получали специфического лечения на момент развития ННС. 93 больным (74,4%) проводился один из видов терапии, описанных выше. У 20 пациентов (16%) в анамнезе – 2 вида терапии, и у 8 пациентов (6,4%) – 3. На этапе ПХТ находились 104 детей, ТГСК была проведена 21 пациенту. В ремиссионном статусе по основному заболеванию находились 70 пациентов, не зафиксирована ремиссия у 55 пациентов на момент развития ННС.

Все случаи ННС были распределены по группам, исходя из ведущего патогенетического варианта поражения ЦНС (Таблица 7):

1. Токсическое поражение ЦНС
 - a. Флударабин-ассоциированная энцефалопатия
 - b. АРА-С-ассоциированная
 - c. МТХ-ассоциированная энцефалопатия
 - d. Другая токсическая энцефалопатия

2. Дисметаболическая энцефалопатия
3. Воспалительное поражение ЦНС
 - a. Инфекционное поражение
 - b. Иммунное поражение
 - c. CRS
 - d. РТПХ с поражением ЦНС
4. Цереброваскулярная патология
 - a. ТЦВС
 - b. Геморрагический инсульт
 - c. АИИ
5. PRES
6. Диссоциативные расстройства
7. Поражение ЦНС при заболеваниях крови
8. Другие (цефалгический синдром после СМП, СПС, синкопальное состояние, дебют эпилепсии).

Таблица 7 – Распределение ННС по патогенетическим вариантам

Генез ННС	Количество наблюдений	
	N=176	100%
Токсическая энцефалопатия	56	31,8
PRES	35	19,9
Цереброваскулярная патология	22	12,5
Воспалительное поражение ЦНС	19	10,8
Дисметаболическая энцефалопатия	16	9,1
Поражение ЦНС при заболеваниях крови	14	8
Диссоциативные расстройства	8	4,5
Другое	6	3,4

Примечания. ННС – неотложное неврологическое состояние, ЦНС – центральная нервная система, PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome

К МТХ-ассоциированной энцефалопатии относились случаи острой, подострой и хронической токсичности, которые были ассоциированы с введением пациенту МТХ (внутривенно, внутримышечно, интратекально) и развитием соответствующей клинической и радиологической картины. К флударабин-

ассоциированной токсичности был отнесен случай развития ННС у девочки после введения флударабина, с характерной МР-картиной и отсутствием других причин, объясняющих развитие НС. В группу смешанных энцефалопатий были отнесены случаи развития ННС у детей, имеющих 2 и более клинически значимые причины развития симптомов. К дисметаболическим энцефалопатиям были отнесены случаи ННС у пациентов, имеющих подтвержденные электролитные нарушения или витаминную недостаточность и/или соответствующую клиническую и нейрорадиологическую картину. К воспалительному поражению ЦНС были отнесены пациенты с вирусными энцефалитами и менингитами, специфическим иммунным поражением (при выявлении антител или соответствии критериям РТПХ ЦНС), а также при развитии CRS с НС. К цереброваскулярным поражениям были отнесены АИИ, кровоизлияние, а также ТЦВС, подтвержденные КТ и/или МРТ ГМ. К случаям цефалгического синдрома после СМП были отнесены ННС, которые развились непосредственно после манипуляции и характеризовались головной болью (ВАШ > 7 баллов) преимущественно в вертикальном положении, с возможным развитием менингеальных знаков и фотофобии, а также отсутствием изменений ЦСЖ. К конверсионным состояниям были отнесены случаи развития НС, при которых у пациентов был исключен другой генез ННС посредством лабораторных и инструментальных методов. Заключение о психогенном характере НС делали врач-психиатры после консультирования больного с письменного согласия законного представителя ребенка или самого пациента (при возрасте старше 15 лет). Верифицировано 35 эпизодов PRES (19,9%), 22 случая развития цереброваскулярной патологии (12,5%), 19 наблюдений воспалительного поражения ЦНС (10,8%), 16 дисметаболических энцефалопатий (9,1%), 56 токсических энцефалопатий (31,8%), 14 случаев развития НС, обусловленных течением и прогрессированием основного заболевания (8%), 8 наблюдений (4,5%) психогенных пароксизмальных состояний. К другим причинам ННС (6 наблюдений, 3,4%) относятся СПС и цефалгический болевой синдром после СМП (по 2 наблюдения), а также синкопальное состояние и дебют эпилепсии у ребенка, перенесшего PRES (по 1 наблюдению).

Исходы основного заболевания оценивались на 31.12.2022 г. Выздоровление зафиксировано у 80 детей (64%), 32 ребенка (25,6%) умерли от прогрессирующего течения основного заболевания или его осложнений. 13 пациентов (10%) на 31.12.2022 не доступны катамнезу.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Токсические энцефалопатии

При оценке 176 случаев ННС критериям токсической энцефалопатии соответствовали 56 случаев (31,8%), которые отмечались у 32 из 125 пациентов (25,6%). 27 пациентов были на этапе ПХТ, 5 – после ТГСК. У 16 детей отмечалось по 1 эпизоду ННС (50%). У 16 из 32 пациентов (50%) ННС возникали повторно от 2 до 4 раз – у 10 детей по 2 эпизода (31,7%), у 4-х – по 3 события (12,5%), у 2-х – по 4 эпизода (6,25%). Распределение степени тяжести токсической энцефалопатии, согласно критериям СТСАЕ 5.0: I степени - 8 наблюдений из 56 (14%), II степени соответствовали 17 эпизодов (30%), III и IV степени – 29 и 2 эпизода соответственно (52% и 4%). Таким образом, у большинства пациентов зафиксированы проявления энцефалопатии III степени (Рисунок 12).

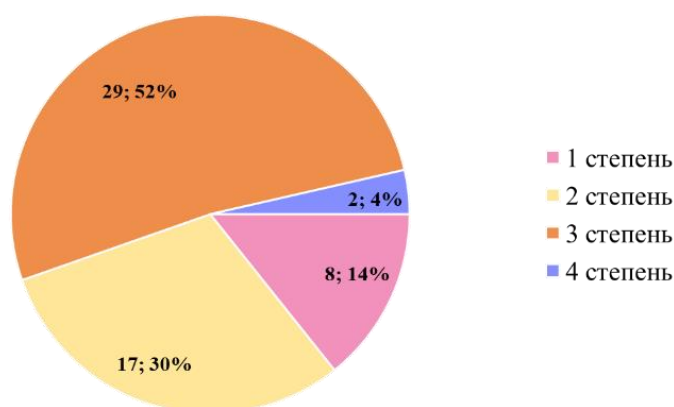


Рисунок 12 - Распределение пациентов с токсической энцефалопатией по степени тяжести в соответствии со шкалой СТСАЕ 5.0

ННС развивалась в срок от 0 до 1564 дней после начала терапии основного заболевания, медиана – 207,5 дней. В клинической картине у пациентов с токсической энцефалопатией наиболее часто отмечался судорожный синдром, чем другие симптомы ($p < 0,05$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Симптомы/синдромы у пациентов с токсической энцефалопатией

Симптомы		Количество наблюдений
Судороги	Всего	38
	+ неврологический дефицит	3
	+ нарушение сознания	2
Нарушение сознания	Всего	5
	+ неврологический дефицит	2
	+ экстрапирамидный синдром	1
Неврологический дефицит	Всего	16
	+ общемозговая симптоматика	2
Общемозговая симптоматика		4
Экстрапирамидный синдром		2

Распределение эпизодов судорог по степени тяжести, согласно критериям СТСАЕ 5.0: в 4 наблюдениях – I степени (10,6%), 2 степени в 14-и эпизодах (36,8%), 3 степени - в 13 (34,2%), 4 степени зафиксирован 7 раз (18,4%), эпизодов смерти от судорог не отмечалось (V степень). Наиболее часто отмечались судороги II степени тяжести.

На втором месте по частоте симптомов в дебюте токсической энцефалопатии было развитие острого неврологического дефицита, который отмечался у 16 из 56 пациентов (28,6%): из них у 9 – без дополнительных симптомов, а у 3 - в сочетании с судорогами, у 2 - с угнетением сознания, у 2 - с развитием головной боли высокой интенсивности.

Реже причиной экстренной консультации невролога явилось снижение уровня сознания: в 5 случаях из 56 (8,6%). В 2 наблюдениях снижение уровня сознания сочеталось с судорожным синдромом, в 2 - с очаговой неврологической симптоматикой и еще в одном – с экстрапирамидным синдромом.

Случаев дебюта токсической энцефалопатии с головной боли высокой интенсивности было 4 из 56 (7,1%), и 2 эпизода дебюта (3,6%) с гиперкинетического синдрома.

В ремиссии по основному заболеванию находились 24 пациента, у 8 больных сохранялась активность неопластического процесса.

3.1.1. Группа пациентов после ТГСК

В 6 случаях после алло-ТГСК (у 5 пациентов) отмечались ННС, причиной которых явилась токсическая энцефалопатия. 4 из 6 (66,7%) эпизода отмечались в раннем посттрансплантационном периоде (от +34 до +95 суток), 2 из 6 (33,3%) – в позднем (+205 и + 313 сутки). Медиана развития клинических симптомов энцефалопатии +73 сутки после алло-ТГСК. В 3 случаях из 6 ТГСК выполнялась впервые, в трех других случаях – развитие неврологических симптомов отмечалось после повторной ТГСК. В четырех случаях из 6 дети находились в ремиссионном статусе по основному заболеванию, в 2 случаях – рецидив был диагностирован в рамках обследования после ННС.

В 4-х случаях как первое проявление энцефалопатии отмечались острые симптоматические эпилептические приступы, в двух других наблюдениях – гиперкинетический синдром с последующим угнетением уровня сознания до комы I степени и головная боль высокой интенсивности с явлениями птоза (по одному эпизоду соответственно).

Во всех случаях развития ННС электролитный состав крови и клинический анализ ЦСЖ не выявили патологических находок, по данным ПЦР ЦСЖ вирусов обнаружено не было. В крови в двух случаях была выявлена виремия CMV. Общая характеристика эпизодов токсической энцефалопатии, развившихся у пациентов после ТГСК представлена в Таблице 9.

Таблица 9 - Характеристика эпизодов токсической энцефалопатии у пациентов после ТГСК

№	Повторная ТГСК	Особенности ТГСК	День после ТГСК	ГКС	Базовая ИСТ	Виремия	Вероятная причина ННС
1	Да	После CAR-T, Флударабин*	+34	+	Такролимус	-	Флударабин
2	Нет		+205	-	-	-	ВВИГ
3	Нет		+95	+	Такролимус	-	Такролимус
4	Да	TCRab/CD19 – деплеция	+22	-	-	CMV	Фоскарнет

5	Да		+47	+	Сиролимус Такролимус Руксолитиниб	CMV	Смешанная
6	Нет		+313	-	-	-	ВВИГ

*Примечания. ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ГСК – глюкокортикостероиды, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, CAR-T - chimeric antigen receptor-T – химерный антигенный рецептор T-клеток, CMV – цитомегаловирус, * - флударабин, который может быть ассоциирован с тяжелой посттрансплантационной лейкоэнцефалопатией.*

Всем пациентам в дебюте ННС была проведена нейровизуализация (КТ и/или МРТ) в первые 24 часа. Во всех случаях по результатам КТ ГМ (3 из 6) патологии обнаружено не было. В 5 из 6 случаях выполнено МРТ ГМ (одному пациенту исследование не проведено ввиду критического состояния).

В 2 случаях из 5 МРТ ГМ сыграла ведущую роль в установке генеза ННС. В одном случае специфические изменения в семиовальных центрах позволили с большей вероятностью установить причину токсической энцефалопатии – флударабин. В другом случае была отмечалась МР-картина соответствующая тромботической микроангиопатии (с учетом анамнеза и клинической картины – как следствие терапии ингибиторами кальциневрина). В 3 других сериях МР-томограмм выявлены неспецифические для конкретных лекарственных препаратов изменения – изменения белого вещества, которые были трактованы как «посттерапевтическая лейкопатия».

У троих пациентов отмечалось течение CRS в рамках раннего посттрансплантационного периода, у одного из них – течение тяжелой РТПХ с поражением печени и кишечника. Три ребенка не получали базовую ИСТ, двое детей получали ингибиторы кальциневрина (такролимус), один мальчик получал трехкомпонентную терапию (ингибитор кальциневрина, сиролимус и руксолитиниб). Трех пациентам проводилась терапия метилпреднизолоном в рамках осложнений раннего посттрансплантационного периода. Два пациента – на поздних сроках после ТГСК с заместительной целью получали терапию ВВИГ в пределах 72 часов перед судорогами.

ЭЭГ была выполнена в 4 из 6 случаев – эпилептической активности зарегистрировано не было. Для купирования острых симптоматических судорог

использовались бензодиазепины короткого действия во всех случаях. Базовая ПСТ не проводилась. Диагноз «симптоматической эпилепсии» не был выставлен ни в одном из случаев у пациентов этой группы.

Наибольший клинический интерес вызывает наблюдение флударабин-ассоциированной энцефалопатии у девочки 11-и после второй алло-ТГСК и CAR-T терапии.

Клиническое наблюдение №1

Девочка с мутацией в гене RUNX1 с раннего возраста наблюдалась с сахарным диабетом 1 типа и врожденной тромбоцитопенией. В возрасте 9 лет дебютировал ОМЛ. Ребенку проводилась программная ПХТ, алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. Однако, на +100 день после алло-ТГСК зафиксирован костномозговой рецидив. С противорецидивной целью проведена CAR-T терапия в Китае с последующей консолидацией ремиссии с помощью неродственной ТГСК от 9/10 совместимого донора. На +12 день после повторной ТГСК у ребенка отмечалось угнетение сознания до 6 баллов по ШКГ (кома I степени), появление генерализованных дистоний. Выполнено МРТ ГМ, выявлены признаки цитотоксического отека в гиппокампах и парагиппокампальных областях, а также в области семиовальных центров с 2 сторон. (Рисунок 3). По результатам исследования ЦСЖ – повышение уровня белка, методом ПРЦ вирусов не обнаружено. Ввиду сохраняющегося угнетенного уровня сознания (умеренная кома), дифференциальный диагноз проводился между течением энцефалита инфекционной/иммунной этиологии, а также лекарственной нейротоксичностью. Анализы на антитела к рецепторам и синаптическим белкам нейронов из крови и ЦСЖ (NMDA-, LGI1-, CASPR2-, AMPA1-, AMPA2-, GABAB1-), а также антинейрональные антитела: Hu (ANNA 1), Yo-1 (PCA1), CV2, Ma2, Ri (ANNA2), амфифизин были отрицательными. Антитела к аквапорино-4 и декарбоксилазе глутаминовой кислоты так же обнаружены не были. С учетом полученных результатов клинко-лабораторных и инструментальных методов обследования, а также принимая во внимание анамнез пациента (повторная ТГСК, CAR-T терапия, использование флударабина в режиме кондиционирования), ведущей причиной,

обуславливающей тяжесть состояния девочки, явилась токсическая флударабин-ассоциированная энцефалопатия. Ребенку проводилась терапия ВВИГ в дозе 2 г/кг/курс, витаминотерапия, а также многокомпонентная противомикробная и иммуносупрессивная терапия. Несмотря на комплексную терапию, при контрольной СМП через 14 дней у пациентки сохранялся повышенный уровень белка в ЦСЖ, а также обнаружен HHV-6 в титре 17000 копий/мл методом ПЦР. Таким образом, у девочки диагностировано присоединение вирусного энцефалита. Проводилась противовирусная терапия фоскарнетом и ганцикловиром в альтернирующем режиме с положительным эффектом – зафиксирована элиминация вируса герпеса из ЦСЖ. При проведении контрольных МРТ ГМ, персистировали ранее выявленные очаги цитотоксического отека в области семиовальных центров. Данная нейровизуализационная картина, а также клинические симптомы характерны для нейротоксичности флударабина. На +91 день после второй алло-ТГСК у девочки обнаружены бластные клетки в ЦСЖ, что соответствует нейрорецидиву ОМЛ. Девочка погибла через 7 дней от полиорганной недостаточности на фоне прогрессирующего течения лейкоза.

У детей данной группы отмечается прямая корреляция, рассчитанная по методу Кендалла ($\tau = 0,9$), между тяжестью неврологических осложнений по шкале СТСАЕ 5.0 и количеством этапов проведенной противоопухолевой терапии ($p < 0,05$).

3.1.2. Группа пациентов на этапе ПХТ

В группе пациентов, находившихся на этапе ПХТ, у одного ребенка диагностирована ARA-C-ассоциированная энцефалопатия, у 26 детей – энцефалопатия, связанная с терапией МТХ.

У девочки 9-ти лет с эмбриональной рабдомиосаркомой в анамнезе дебютировал ОМЛ. Проведен блок химиотерапии, включающий введение высокодозного ARA-C с 1 по 3 день, митоксантрона в 3 и 4 дни. На 4 день от начала блока ПХТ у ребенка отмечалось быстрое нарастание очагового неврологического дефицита – возникло нарушение речи, прогрессировала мышечная слабость до 2,5-

3 баллов в верхних и нижних конечностях. Ребенку выполнено МРТ ГМ – выявлен единичный очаг измененного МР-сигнала, гиперинтенсивный в FLAIR и ДВИ, без признаков рестрикции диффузии на ИКД, сосудистых изменений в режиме 3D TOF зафиксировано не было. Проводилась дифференциальная диагностика между АИИ, нейротоксичностью проводимой терапии, а также септической энцефалопатией. С учетом клинико-лабораторных данных, состояние ребенка расценено как вариант АРА-С-ассоциированной нейротоксичности. Ребенку проводилась витаминотерапия, на фоне которой отмечалась медленная положительная динамика в неврологическом статусе в виде нарастания мышечной силы. У ребенка после проведенного блока высокодозной химиотерапии помимо нейротоксичности отмечалось также развитие токсической кардиомиопатии со снижением фракции выброса до 38%, в динамике на фоне миелосупрессии – развитие септического эпизода, от которого девочка погибла.

Самой частой причиной развития токсической энцефалопатии у пациентов в данном исследовании явилась терапия МТХ – 49 эпизодов из 56 (87,5%). Клинические варианты МТХ-ассоциированной энцефалопатии представлены в Таблице 10.

Таблица 10 - Клинические варианты МТХ-ассоциированной токсической энцефалопатии

Тип	Сроки развития	Количество наблюдений
Острая	2-72 ч	5
Подострая	72 ч – 21 сутки	7
Хроническая	> 1 мес	37

Примечание. МТХ – метотрексат

Острая энцефалопатия, ассоциированная с введением МТХ, развилась у 4 детей (отмечалось 5 эпизодов, у одной из девочек ННС развилась повторно). В дебюте у 3 детей отмечалась головная боль высокой интенсивности, у одной девочки первый эпизод характеризовался острыми симптоматическими судорогами и очаговым неврологическим дефицитом, второй – только судорогами.

Во всех случаях развития ННС пациентам проводилась КТ и/или МРТ ГМ. В двух случаях развития судорог у девочки исследования выполнены в первые 24

часа после развития симптомов, в остальных случаях – в период от двух до трех суток. По результатам всех выполненных МРТ ГМ (4 из 5) – отмечалось накопление контрастного вещества оболочками ГМ. У этих пациентов проводилось исследование ЦСЖ – во всех случаях обнаружена белково-клеточная диссоциация. У одного ребенка, которому проводилось КТ ГМ, изменений обнаружено не было. Ввиду быстрого регресса жалоб, дальнейший диагностический поиск не проводился.

При анализе медицинской документации установлено, что у троих детей – проводилась лечебно-диагностическая СМП с введением МТХ за 24 часа до развития ННС, у одного ребенка (с двумя эпизодами ННС) – проводилась ПХТ, включающая введение высокодозного МТХ. У девочки отмечалась задержка клиренса МТХ на 48, 72, 96 часы после введения.

В трех случаях у детей оценивался уровень фолиевой кислоты в крови и витамина В12, у одного ребенка отмечался дефицит фолатов. У девочки с замедленным выведением МТХ уровень фолиевой кислоты не является достоверным ввиду проводимой терапии фолиниевой кислотой.

Всем пациентам проводилась симптоматическое лечение – анальгетики, инфузионная терапия, препараты фолиевой кислоты. У 3 из 4 детей клинические симптомы регрессировали в период до 5 дней, одна девочка (с повторным ННС) погибла от течения инфекционного процесса.

Случаев подострой МТХ-ассоциированной нейротоксичности – лейкопатии с инсультоподобным течением зафиксировано 7 из 49 (14,3%), у 4 пациентов. Всем детям проводилась ПХТ в рамках лечения острого лейкоза. У 3 из 4 детей отмечались повторные инсультоподобные эпизоды после полного регресса клинических и рентгенологических проявлений. Развитие первых симптомов отмечалось через 7-10 дней после интратекального введения МТХ, в среднем, $8,8 \pm 1,3$ дня. В 4 из 7 случаев МТХ вводился так же парентерально (в 3-х случаях внутримышечно и 1 внутривенно) в те же сроки, что интратекально. В одном случае после внутримышечного введения препарата прошло 72 часа. Во всех случаях отмечалось развитие очаговой неврологической симптоматики в виде

гемипареза, у одной девочки отмечались также фокальные судороги. В 4 из 7 случаев (у каждого ребенка) проводилась оценка уровня фолиевой кислоты крови и витамина В12 – во всех случаях значения были в пределах нормальных. Во всех случаях диагноз был подтвержден проведением МРТ ГМ в первые 24 часа от развития клинической картины – выявлены зоны цитотоксического отека в семиовальных центрах с двух сторон – характерно для лейкопатии с инсультоподобным течением. В 6 из 7 случаев проводилось повторное МРТ ГМ в сроки от 15 до 21 дня (медиана 18 сутки), выявляемые ранее изменения регрессировали. Клинически регресс гемипареза наблюдался в период от 30 минут до 1 суток. Всем пациентам проводилась симптоматическая терапия, с целью купирования острых симптоматических судорог вводились бензодиазепины короткого действия.

Наиболее часто отмечалось развитие хронической МТХ-ассоциированной нейротоксичности - 37 случаев развития ННС у 18 пациентов (75,5%). Во всех случаях развитие ННС отмечалось в срок от 38 до 744 дней от начала терапии гемобластоза, в среднем – 311,5 дней (медиана – 263 дня).

В 31 эпизоде (у 14 пациентов) в дебюте отмечались судороги (из них 7 случаев – IV степени по СТСАЕ 5.0), переходящая очаговая неврологическая симптоматика отмечалась в 4 наблюдениях (в двух из них в сочетании с нарушением уровня сознания). Так же зафиксировано по одному эпизоду дебюта с головной боли и персистирующего гиперкинетического синдрома. У 11 детей отмечались повторные эпизоды ННС, у 10 из 11 – с той же неврологической симптоматикой, у одного ребенка – два клинически различных эпизода ННС. Ни у кого из детей судорожный синдром не был ассоциирован с дисметаболическими нарушениями.

Нейровизуализация была выполнена всем 18 пациентам, части из них в том числе при повторных эпизодах развития ННС. В первые 24 часа КТ ГМ и/или МРТ ГМ было выполнено 11 из 14 пациентов (78,6%), дебютировавших с судорожного синдрома. Из 9 выполненных КТ ГМ – на 6 выявлены гиподенсные очаги, характер которых в дальнейшем был уточнен после проведения МРТ. Из 30 проведенных

МРТ ГМ, во всех случаях верифицирована перивентрикулярная лейкопатия, в трех случаях в сочетании с геморрагическим пропитыванием, в одном – со вторичными ишемическими изменениями (расценено как следствие затяжного течения судорог).

Электроэнцефалограмма была проведена во всех случаях хронической МТХ-токсичности, эпилептиформная активность выявлена в одном случае, в 19 случаях рутинная ЭЭГ была в норме, в 17 случаях зарегистрировано замедление биоэлектрической активности ГМ.

У шести пациентов оценивался уровень фолиевой кислоты в крови, ни у одного из них отклонений показателей от нормы обнаружено не было.

Никто из пациентов не погиб от токсической энцефалопатии. У 6 пациентов с повторными затяжными эпизодами судорог и изменениями на МРТ ГМ был выставлен диагноз симптоматическая (структурная эпилепсия), у 3 из детей течение было расценено как фармакорезистентное. Катамнестически известно, что у 5 детей из 6 (83,3%) установилась медикаментозная ремиссия эпилепсии после окончания лечения основного заболевания.

3.2. Дисметаболические энцефалопатии

ННС, обусловленные дисметаболическими изменениями, были диагностированы в 16 случаях из 176 (9,1%) у 15 пациентов. Из них у 7 детей отмечались клинко-радиологические признаки ЭВ. У 2 пациентов – тяжелые гипогликемические состояния с развитием судорог и синдрома цитотоксического отека мозолистого тела, в 3 случаях – гипонатриемические острые симптоматические судороги, в 2 случаях – сочетание гипонатриемических и гипокальциемических изменений по данным анализа крови. У одного ребенка с клинической картиной энцефалопатии и эпизодом судорог по МРТ ГМ отмечались изменения по типу осмотического миелинолиза в Варолиевом мосту.

ЭВ диагностирована у 7 детей, из них 2 девочки и 5 мальчиков, в возрасте от 2 до 17 лет, средний возраст $10,6 \pm 5,5$ лет. Шесть детей были на этапе ПХТ, один после ТГСК. У всех детей отмечались ФР ЭВ - гастроинтестинальная токсичность

II-IV степени тяжести согласно STCAE 5.0: эметический синдром III степени тяжести у 4 детей, панкреатит II степени тяжести – у 2 детей, у 2 детей – панкреонекроз IV степени тяжести (с течением септического процесса на этом фоне), у 1 ребенка – аппендицит III степени тяжести, у 1 ребенка – эзофагит IV степени тяжести и рубцовый стеноз пищевода II степени тяжести, у одного из детей с панкреонекрозом так же отмечался гастростаз IV степени тяжести, у одного ребенка – бактериально-грибковый энтероколит IV степени тяжести и течение сепсиса. У одной девочки помимо эметического синдрома зафиксировано опухолевое поражение поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки. Снижение массы тела отмечалось у всех детей от 2% до 40%, в среднем 19,9%. Пять из семи детей по тяжести состояния находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) от 11 до 77 дней (Таблица 11).

Таблица 11 - Характеристика пациентов с энцефалопатией Вернике

№	Пол	Гастроинтестинальная токсичность, степень тяжести по STCAE 5.0	Снижение массы тела, % от исходного	Клиническая картина	Количество дней в ОРИТ до ЭВ
1	д	Панкреонекроз, IV степень тяжести	40%	Глазодвигательные нарушения, Атактический синдром, ШКГ 13 баллов	51
2	м	Панкреатит, II степень тяжести Аппендицит, III степень тяжести	10%	Глазодвигательные нарушения, Атактический синдром, ШКГ 12 баллов	18
3	м	Эметический синдром, III степень тяжести	15%	Глазодвигательные нарушения, Атактический синдром, ШКГ 13 баллов, Вегетативная дисфункция	нет
4	д	Эметический синдром, III степень тяжести, Опухолевое поражение поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки	2%	Глазодвигательные нарушения, Атактический синдром, Судороги, ШКГ 7 баллов, Вегетативная дисфункция	нет
5	м	Эметический синдром, III степень тяжести, Панкреатит, II степень тяжести	18%	Глазодвигательные нарушения, ШКГ 13 баллов	16

		Эзофагит, II степень тяжести Рубцовый стеноз пищевода, II степень тяжести			
6	м	Панкреонекроз, IV степень тяжести Гастростаз, IV степень тяжести	31%	Глазодвигательные нарушения, Атактический синдром, ШКГ 13 баллов, Вегетативная дисфункция	77
7	м	Бактериально-грибковый энтероколит, IV степень тяжести	23%	Глазодвигательные нарушения, Судороги, ШКГ 12 баллов	14

Примечание. ОРИТ -отделение реанимации и интенсивной терапии, ШКГ – шкала комы Глазго, ЭВ – энцефалопатия Вернике.

Электролитных нарушений ни у одного из детей не отмечалось. Уровень тиамин плазмы крови определялся у 2 детей из 7 (снижения не зафиксировано). Однако, согласно рекомендациям EFNS, диагноз ЭВ основывается на клинических критериях, отсутствия снижения уровня тиамин в плазме крови не исключает диагноза.

МРТ ГМ выполнялось всем пациентам в течение первых суток после развития ННС. Во всех случаях выявлены изменения, характерные для ЭВ - у 6 из 7 - повышение сигнала в T2-ВИ и FLAIR от медиальных отделов таламуса, у 3 из 7 – гиперинтенсивный МР-сигнал в T2-ВИ и FLAIR от серого вещества вокруг Сильвиева водопровода и дна 4 желудочка, у 1 из 7 - от мамиллярных тел, у 2 из 7 отечные изменения корковых отделов больших полушарий, у 2 из 7 – так же повышение МР-сигнала от червя мозжечка, и у одного ребенка – от мозолистого тела.

У одного мальчика по данным МРТ ГМ отмечалось повышение МР-сигнала от Варолиева моста, без признаков рестрикции диффузии и накопления контрастного вещества. У этого ребенка определялись так же уровень фолиевой кислоты и витамина В12 в плазме крови, был зафиксирован дефицит фолатов и нормальный уровень цианокобаламина. В общем анализе крови средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, распределение эритроцитов по объему, кривая Прайс-

Джонса были в норме, что объясняется постоянной трансфузией донорских эритроцитов. Однако, с учетом клинической картины – признаки полинейропатии, и наличия факторов риска (высокодозная химиотерапия, длительно текущий инфекционный процесс), у ребенка состояние было расценено как дисметаболическая энцефалопатия сочетанная – ЭВ и по типу фуникулярного миелоза.

Во всех случаях ЭВ в течение 3-5 дней вводился тиамин внутривенно в дозе 200 -500 мг 3 раза в день в зависимости от возраста с параллельной коррекцией уровня магния, последующая терапия В1 в поддерживающей дозе до 2 месяцев. Контрольная МРТ ГМ проводилась всем детям в период от 6 до 20 дней, в среднем – на 10 день. У всех детей отмечалась положительная динамика по данным нейровизуализации и регресс неврологической симптоматики.

У 2 девочек на этапе ПХТ остро возникло гипогликемическое состояние, которое привело к развитию судорог. У одной девочки МРТ ГМ не проводилась (КТ-картина была нормальной), а у другой на МРТ ГМ был верифицирован синдром цитотоксического отека мозолистого тела, который регрессировал на контрольном исследовании через 12 часов после восстановления уровня глюкозы крови.

У одного ребенка отмечался судорожный синдром вследствие гипонатриемии 103 ммоль/л на фоне эметического синдрома, панкреатита, эзофагита и рубцового стеноза пищевода. По данным МРТ ГМ патологии не было визуализировано. В последствие у этого мальчика развилась ЭВ.

Эпизод дисметаболической энцефалополлинейропатии наблюдался так же у мальчика 14 лет на этапе ПХТ. У ребенка отмечалось течение тяжелой бактериально-вирусной пневмонии, проводилась многокомпонентная противомикробная терапия. В клинической картине отмечалось развитие сенсорной полинейропатии, а также эпизод судорог при нормальном уровне электролитов. По данным МРТ ГМ отмечались структурные изменения в Варолиевом мосту по типу понтинного миелинолиза. Воспалительных изменений по результатам анализа ЦСЖ не обнаружено. Учитывая отсутствие электролитных

нарушений у ребенка, был проведен анализ крови на уровень витамина В12 и фолиевой кислоты. Дефицит фолатов был подтвержден. Анализ крови так же был без характерных изменений для В12 дефицитной анемии ввиду проводившихся гемотрансфузий. На фоне витаминотерапии по данным МРТ ГМ у пациента отмечалась медленная положительная динамика. Контрольные исследования проводились на 14 и 28 день от дебюта неврологической симптоматики.

3.3. Воспалительное поражение ЦНС

Было диагностировано 19 клинически различных эпизодов воспалительного поражения ЦНС (у 14 детей): 14 случаев отмечалось после алло-ТГСК, три - на фоне ИТ, два - после химиотерапии.

Из 14 случаев воспалительного поражения ГМ после алло-ТГСК в десяти диагностирован вирусный энцефалит, в одном – грибковый абсцесс, в трех – иммунный процесс в ЦНС. Сроки развития ННС варьировали от +16 до +677 дня после алло-ТГСК (медиана +69 сутки).

В дебюте случаев инфекционного поражения ЦНС у пациентов после алло-ТГСК в пяти случаях отмечались острые симптоматические судороги: у трех детей – IV степени тяжести, у двух детей – III степени тяжести согласно шкале СТСАЕ 5.0. В четырех случаях зафиксировано снижение уровня сознания: у одного ребенка – кома I степени (8 баллов по ШКГ), в двух случаях до сопора (9 и 10 баллов по ШКГ), в одном случае – появление галлюцинаций. Указанные симптомы сочетались с гиперкинезами в 2 наблюдениях и в одном – с очаговым неврологическим дефицитом. Всем пациентам с диагностической целью было выполнено МРТ ГМ, в 6 случаях из 11 – в первые 24 часа от дебюта симптомов. В двух случаях патологических изменений обнаружено не было, у одного из детей по данным МРТ ГМ было выявлено массивное объемное образование с капсулой. В восьми случаях были обнаружены признаки воспалительных изменений вещества или оболочек ГМ. По результатам клинического анализа ЦСЖ, в 9 из 11 случаев отмечалась белково-клеточная диссоциация, в одном – лимфоцитарный плеоцитоз, у одного ребенка результаты были в пределах референсных значений. Методом

ПЦР в шести наблюдениях в ЦСЖ был верифицирован HHV-6, в двух случаях - CMV, а также по одному факту выявления ВК и парвовируса В19. Во всех этих случаях в крови так же отмечалась виремия: методом ПЦР были выявлены те же вирусы, что и в ЦСЖ. У мальчика с грибковым поражением ГМ в ЦСЖ спор грибов или других патогенов обнаружено не было, диагноз был верифицирован по рентгенологическим признакам и подтвержден на основании аутопсии.

У трех детей после алло-ТГСК (у двух от гаплоидентичного донора, у одного от 9/10 совместимого неродственного) было диагностировано течение иммунного поражения ЦНС. Характеристика пациентов представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Характеристика пациентов с иммунным поражением ЦНС после алло-ТГСК

№	Диагноз, пол, возраст	Тип донора	Симптомы в дебюте, сутки после ТГСК	РТПХ	Обследование	Терапия
1	ЮММЛ, М, 2 года	Гапло	Парезы, нарушение зрения, Снижение уровня сознания, МАС +156	Кожа, ЖКТ	ЦСЖ: Норма МРТ ГМ: цитотоксический отек в области гиппокампов	ГКС, Циклофосфамид, Ритуксимаб, Микофеноловая кислота
2	ОМЛ, Д, 3 года	Гапло	Глазодвигательные нарушения, Слабость, МАС +22	ЖКТ	ЦСЖ: повышение уровня белка МРТ ГМ: Норма	Этанерцепт, Такролимус, Микофеноловая кислота
3	Талассемия М, 3 года	9/10, неродственный	Изменение психического статуса, Судороги, МАС +65	Слизистые оболочки	Кровь: анти-GAD IgG ЦСЖ: Норма МРТ ГМ: цитотоксический отек в области гиппокампа	ВВИГ, Циклофосфамид, Ритуксимаб

Примечания. анти-GAD IgG – антитела класса G к глутаматдекарбоксилазе (Glutamate decarboxylase antibodies), ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, Гапло – гаплоидентичный донор, Д – девочка, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, М – мальчик, МАС – синдром активации макрофагов, МРТ ГМ – магнитно-резонансная томография головного мозга, РТПХ – реакция трансплантат против хозяина, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ЦНС – центральная нервная система, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.

У всех детей отмечалось течение синдрома активации макрофагов (МАС) – реактивного жизнеугрожающего иммунопатологического состояния, которое проявлялось лихорадкой, спленомегалией, панцитопенией, гипофибриногенемией

и гиперферритинемией. С учетом сроков после алло-ТГСК, результатов МРТ ГМ и анализов крови и ЦСЖ, у одного ребенка диагностирован CRS, у другого – энцефалит, ассоциированный с антителами класса G к глутаматдекарбоксилазе (Glutamate decarboxylase antibodies - анти-GAD IgG), а у мальчика в позднем посттрансплантационном периоде – РТПХ с поражением ЦНС. Все дети получали иммуносупрессивную терапию (Таблица 12). У двоих детей иммунное поражение ЦНС разрешилось без неврологического дефицита. Мальчик с ЮММЛ погиб от осложнений РТПХ с поражением ЦНС.

Клиническое наблюдение №2

Значительный клинический интерес представляет случай анти-GAD ассоциированного энцефалита у мальчика трех лет, которому была проведена неродственная ТГСК для лечения бета-талассемии [4]. С +40 суток после алло-ТГСК у ребенка отмечалось течение МАС - фебрильная лихорадка (до 39°C), повышение ферритина в сыворотке крови до 15000 мкг/л, снижения уровня лейкоцитов (минимально до 1,5 тыс в мкл) и тромбоцитов в крови (до 100 тыс в мкл), а также фибриногена (минимально до 0,67 г/л), повышение трансаминаз сыворотки до 5 норм. Мальчику проводилась антицитокиновая терапия (тоцилизумаб 8 мг/кг), ГКС (метилпреднизолон 2 мг/кг). На +65 сутки после алло-ТГСК отмечался затяжной фокальный судорожный приступ. Ретроспективно при уточнении анамнестических данных родители ребенка отмечали изменения в его поведении, однако эти симптомы оказались недооцененными ввиду тяжелого соматического заболевания ребенка. По данным МРТ ГМ – участок цитотоксического отека в левой гиппокампальной области, который сохранялся при повторном исследовании через 8 дней. По данным ЭЭГ – устойчивое дельта-замедление в левом теменно-височном регионе (P3-T5-T3). В анализах ЦСЖ – отрицательные результаты на вирусы герпес-группы, полиома- и аденовирусы, белково-клеточный состав в пределах нормальных значений. Исследования на антитела к рецепторам и синаптическим белкам нейронов из крови и ЦСЖ, а также антинейрональные антитела. В крови выявлено повышение уровня анти-GAD IgG. С учетом клинико-лабораторных и инструментальных данных, у ребенка был

верифицирован анти-GAD ассоциированный энцефалит. Проводилась иммуносупрессивная терапия (циклофосфамид, ритуксимаб). Оценивался уровень анти-GAD IgG в динамике (Рисунок 13).

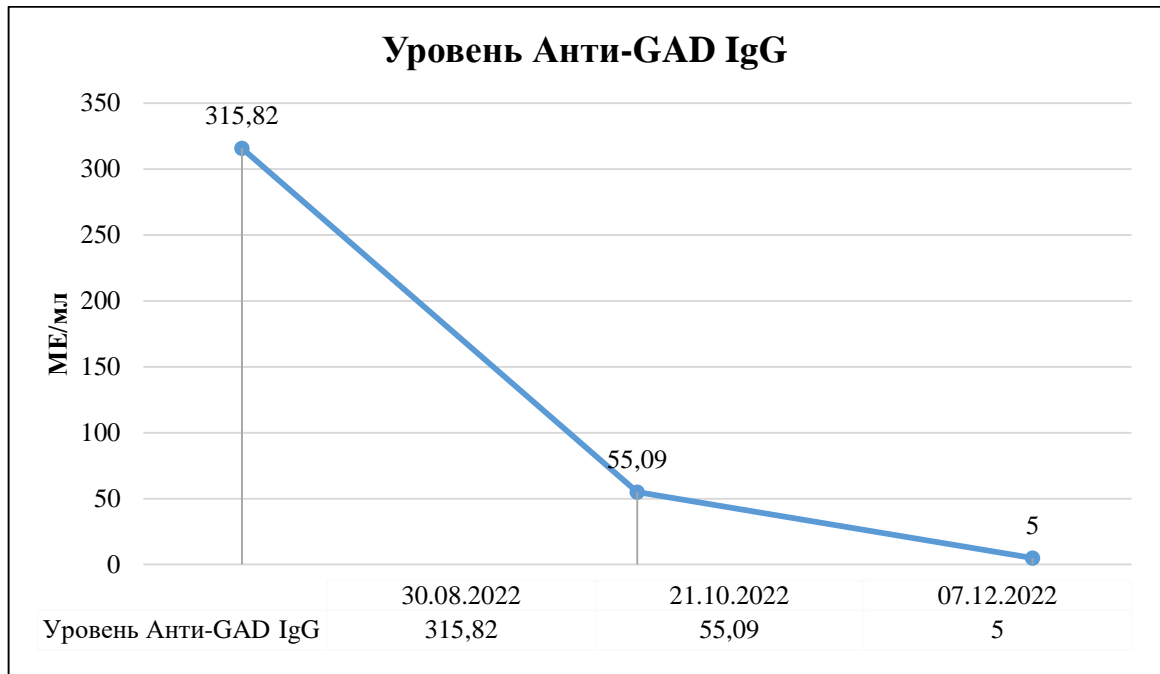


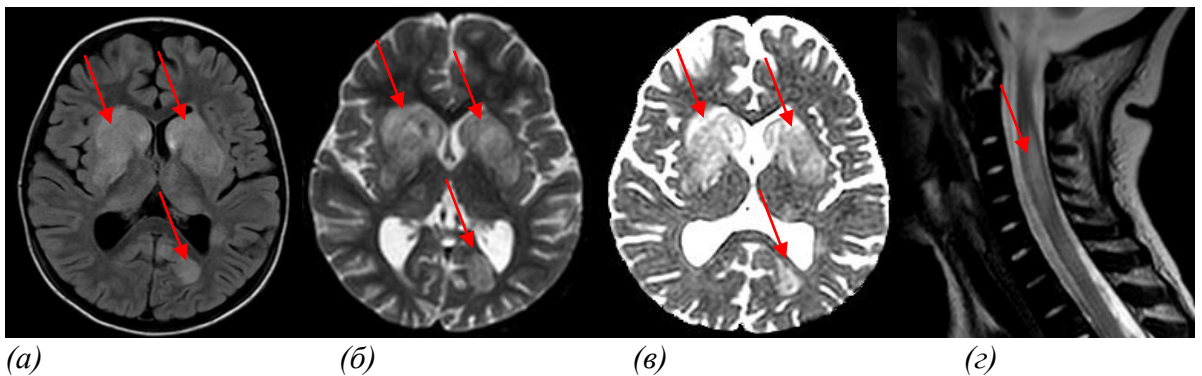
Рисунок 13 - Динамика уровня анти GAD IgG в процессе лечения пациента с анти GAD энцефалитом

У ребенка отмечался регресс изменений на МРТ ГМ через 52 дня от острых симптоматических судорог. Клинических и лабораторных признаков активности анти-GAD энцефалита так же не отмечалось.

Три случая CRS диагностированы у двух пациентов (у одного мальчика проводилось два курса терапии), получающих ИТ блинатумомабом по поводу ОЛЛ. При эскалации дозы на +8 день от начала терапии отмечалась фебрильная лихорадка и острые симптоматические судороги. По данным МРТ ГМ у одного ребенка выявлены множественные мелкоочаговые отечные изменения (вазогенный отек), у второго ребенка – признаки перивентрикулярной лейкопатии. Анализ ЦСЖ во всех случаях оставался в пределах нормальных значений. Детям проводилась антицитокиновая терапия тоцилизумабом и ГКС с эффектом. Отмечался регресс изменений на МРТ ГМ, судороги не повторялись.

Клиническое наблюдение №3

Диагностирован один случай иммунного поражения ЦНС у ребенка с ГКЛ на этапе противорецидивной химиотерапии. У девочки 3,7 лет через 3 недели после перенесенной EBV-инфекции отмечалось быстрое нарастание очаговой неврологической симптоматики до тетрапареза, снижение уровня сознания до 11 баллов по ШКГ. По данным МРТ ЦНС выявлены множественные очаги повышенного МР-сигнала в области базальных ганглиев, таламусе справа и слева, передних отделах мозолистого тела, а также в обеих гемисферах больших полушарий ГМ, в том числе, субкортикально с признаками масс-эффекта в режимах T2-ВИ и FLAIR, без рестрикции диффузии на ДВИ и ИКД. В области шейного отдела спинного мозга так же визуализировались аналогичные продолженные очаговые изменения МР-сигнала на протяжении 4 сегментов (Рисунок 14).



Множественные очаги повышенного МР-сигнала с признаками масс-эффекта в аксиальных проекциях, в режиме FLAIR (А) без рестрикции диффузии по ДВИ (Б) и ИКД (В) в области базальных ганглиев, таламусе справа и слева, передних отделах мозолистого тела, в обеих гемисферах ГМ, в том числе субкортикально, а также в шейном отделе спинного мозга в режиме T2-ВИ, сагиттальная проекция (Г).

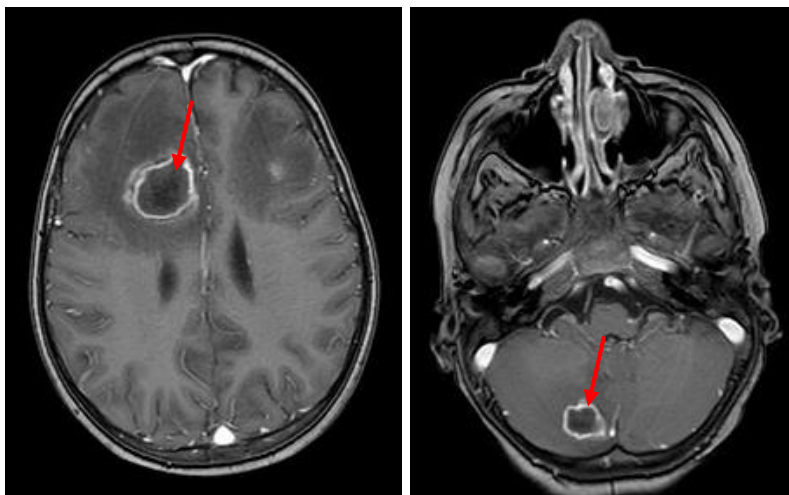
Рисунок 14 – МРТ ЦНС ребенка гистиоцитозом из клеток Лангерганса и острым рассеянным энцефаломиелитом

Состояние ребенка расценено как острый рассеянный энцефаломиелит, связанный с перенесенной герпетической инфекцией. В анализе ЦСЖ отмечалась белково-клеточная диссоциация, EBV выявлен методом ПЦР. Проводилась терапия согласно протоколам лечения аутоиммунных энцефалитов, на фоне

сопроводительной противовирусной терапии. У ребенка отмечался регресс изменений по данным МРТ ЦНС, а также постепенное нивелирование неврологического дефицита.

Клиническое наблюдение №4

Мальчик с первичной цилиарной дискинезией типа 21 получил индукционную терапию ОЛЛ, после чего отмечалось развитие инфекционного (грибкового) поражения легких. Ребенку проводилась противомикробная, в том числе, противогрибковая терапия на протяжении трех месяцев без значительного эффекта. В динамике у мальчика отмечался острый симптоматический судорожный приступ, после которого была выполнена нейровизуализация – МРТ ГМ, были выявлены множественные абсцессы (Рисунок 15). Перед началом терапии острого лейкоза МРТ ГМ была без патологических изменений.



(a)

(б)

На томограммах в режиме T1-ВИ с внутривенным контрастом (1,2) - очаги округлой формы, накапливающие контрастный препарат по контуру.

Рисунок 15 - МРТ ГМ ребенка с острым лимфобластным лейкозом и грибковым поражением ЦНС

В терапии с целью купирования судорог использовались бензодиазепины короткого действия, ввиду значительного объема поражения ГМ и высокого риска повторных судорог у ребенка назначена базовая ПСТ (леветирацетам). Диагноз грибкового поражения ЦНС установлен после удаления абсцесса и его патоморфологического исследования. Мальчику была эскалирована

противогрибковая терапия – назначен изавуконазол с положительным клиническим эффектом. Отмечалось уменьшение объема поражения легких, объема и количества очагов в ГМ. Судороги не повторялись.

3.4. Цереброваскулярная патология у детей с заболеваниями системы крови

3.4.1. Тромбозы церебральных венозных синусов

ТЦВС диагностированы у 9 мальчиков, все находились на этапе ПХТ: 4 ребенка с НХЛ, 5 - с ОЛЛ. Двое детей на момент ННС получали антикоагулянтную терапию по поводу тромбозов в системе верхней полой вены. Развитие ННС отмечалось у детей в период от 1 до 185 дня после начала терапии гемобластоза, медиана 28 сутки. У 5 детей симптомы отмечались на этапе индукционной терапии до достижения ремиссии по основному заболеванию, а четверо пациентов в момент развития ТЦВС были уже в ремиссии.

В дебюте у 5 из 9 детей (55,5%) отмечались острые симптоматические судороги, у 4 – интенсивная головная боль. Ни у одного из детей с судорожным синдромом не отмечалось электролитных нарушений. В Таблице 13 представлена проводимая детям лекарственная терапия и результаты лабораторных данных.

Таблица 13 - Характеристика пациентов с ТЦВС

№ пациента	Диагноз, пол, возраст	Факторы риска ТЦВС			Коагулограмма	
		ГКС	МТХ	Аспарагиназа	Протеин S	Антитромбин III
1	ОЛЛ, М, 4 года	+	+	+	↓	N
2	НХЛ, М, 16 лет	+	+	+	↓	↓
3	НХЛ, М, 13 лет	+	+	+	↓	N
4	ОЛЛ, М, 15 лет	-	+	+	↓	N
5	ОЛЛ, М, 10 лет	+	-	-	↓	N
6	НХЛ, М, 14 лет	-	-	-	N	N
7	НХЛ, М, 17 лет	+	+	+	↓	N
8	ОЛЛ, М, 16 лет	+	+	+	↓	N
9	ОЛЛ, М, 3 года	-	+	+	↓	N

Примечания. ГКС - глюкокортикостероиды, МТХ- метотрексат, НХЛ – неходжкинская лимфома, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, ТЦВС - тромбозы центральных венозных сосудов.

В момент развития симптомов шести из девяти проводилась терапия ГКС, семерым вводился парентерально МТХ в срок от 0 до 4 дней до развития

симптомов. У семи детей, которым вводилась аспарагиназа, отмечалось развитие тромбозов в период от 0 до 13 дней, из них 2 ребенка получили пегилированную аспарагиназу (PEG-ASP) за 9 и 13 дней до развития симптомов. СМП проводилась семи детям до развития ННС, у 5 из 7 – с введением химиопрепаратов: МТХ, ГКС, АРА-С. Один ребенок не получал химиотерапию в течение 21 дня перед развитием ТЦВС. Всем пациентам проводилось исследование расширенной коагулограммы перед введения химиопрепаратов. По результатам коагулограммы, у 8 из 9 детей (88,8%) отмечалось снижение уровня протеина S, у 1 ребенка (11,1%) – снижение уровня антитромбина III.

Всем пациентам проводилась нейровизуализация – КТ и/или МРТ ГМ с сосудистым режимом. Трем детям исследование выполнено в первые 24 часа от развития клинической картины (в том числе мальчикам с судорогами). Шести детям из 9 выполнялась КТ ГМ – по результатам которой у 2 детей верифицирован ТЦВС, четырем - дополнительно проводилось МРТ ГМ для уточнения диагноза. Только МРТ ГМ проводилось в дебюте ТЦВС 3 детям. У 1 ребенка (с судорожным синдромом в дебюте) по данным МРТ ГМ отмечался венозный инсульт в корковых отделах (Рисунок 11). У троих детей на фоне ТЦВС отмечалось развитие вторичного ВЧК.

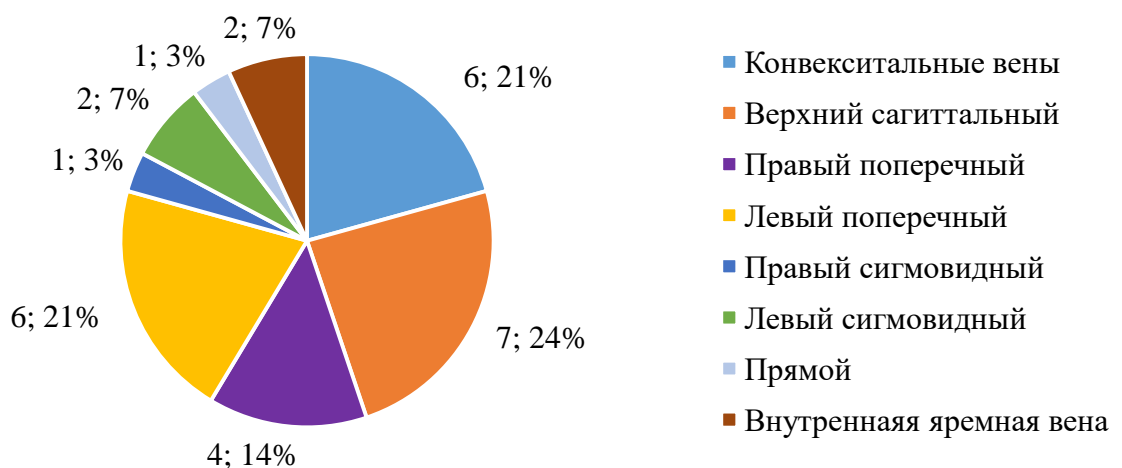


Рисунок 16 - Частота диагностированных тромбозов внутричерепной венозной системы и внутренней яремной вены у детей с заболеваниями системы крови

Тромбозы конвекситальных вен и верхнего сагиттального синуса диагностировались чаще, чем тромбозы правого сигмовидного и прямого синусов

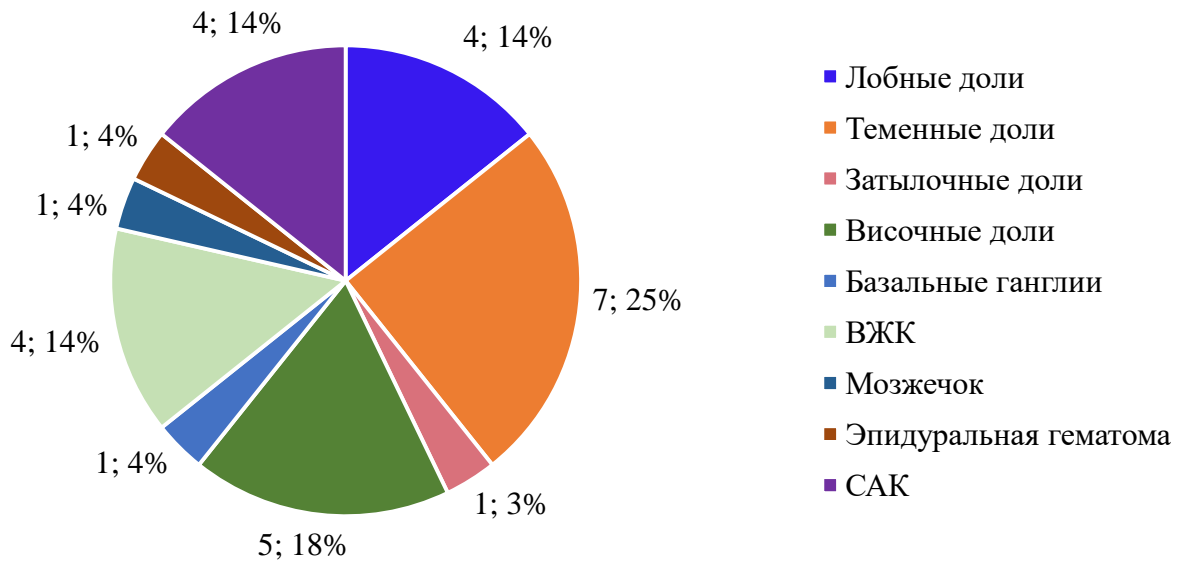
($p < 0,05$). Тромбоз левого поперечного синуса выявлялся чаще, чем тромбозы обоих сигмовидных, прямого синуса и внутренней яремной вены ($p < 0,05$) (Рисунок 16).

Всем детям проводилась антикоагулянтная терапия. Двоим детям с ВЧК назначалась ПСТ (леветирацетам). Полная реканализация ТЦВС достигнута у 2 детей (период наблюдения 96 и 148 дней), у 2 детей – частичная реканализация (57 и 242 дня наблюдения). У 1 ребенка через 92 дня от первого исследования сохраняется окклюзионный тромбоз ТЦВС. 1 ребенок не доступен катamnестическому наблюдению.

3.4.2. Внутричерепные кровоизлияния

У 9 детей (7 мальчиков, 2 девочки) отмечалось 11 различных эпизодов острого развития НС, ассоциированных с ВЧК. Не в ремиссии по основному заболеванию находились семь детей: 4 ребенка не успели начать терапию ОЛЛ, один – на третий день ПХТ, двое детей – с рецидивами гемобластоза, в ремиссионном статусе на момент развития ННС - два ребенка.

Из группы пациентов вне ремиссии основного заболевания с ВЧК (7 детей), у 6 в дебюте отмечалось снижение уровня сознания: у трех детей – кома I степени, у двух детей – сопор, у одного ребенка – умеренное оглушение. У четверых детей со снижением уровня сознания так же диагностирован очаговый неврологический дефицит. У одного ребенка отмечалась только интенсивная головная боль как единственный симптом ВЧК. Всем пациентам этой группы с целью диагностики ВЧК выполнялось КТ ГМ. У детей чаще отмечались паренхиматозные кровоизлияния (преимущественно в лобные, височные и теменные доли) с прорывом в желудочковую систему (82,1%), чем оболочечные (17,9%) (Рисунок 17). У всех детей кровоизлияния визуализированы в 2 или более локализациях. У 5 детей диагностирован так же отек вещества ГМ и дислокация срединных структур от 7 до 14 мм ($9,5 \pm 1,22$ мм). У одного мальчика не отмечалось ни отека, ни дислокации вещества ГМ.



Примечания: ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния, САК – субарахноидальные кровоизлияния.

Рисунок 17 - Частота локализаций внутримозговых кровоизлияний

По результатам анализов крови, у пяти пациентов отмечался лейкоцитоз от 21,7 до 388 тыс в 1 мкл (в среднем, 226,7 тыс в 1 мкл). У всех детей отмечалась тромбоцитопения от 9 тыс в 1 мкл до 85 (в среднем, 34,4 тыс в 1 мкл). У всех детей этой группы отмечалась коагулопатия – снижение протромбинового индекса от 35 до 68% (в среднем, $54,1\% \pm 4,8$). Фибриноген был снижен у 5 из 7 детей (71,4%) – от 0,32 до 1,8 г/л (в среднем, $0,86 \text{ г/л} \pm 0,28$). Оперативное лечение проводилось пяти из семи пациентам, двум – консервативное.

Из двух детей в ремиссии ОЛЛ, у одного мальчика в возрасте 1 года причиной субдурального кровоизлияния послужила травма головы вследствие падения с высоты 60 см. Проводилась консервативная гемостатическая терапия. У другого мальчика 2,5 лет отмечалось 3 эпизода судорог – один из которых произошел после падения с высоты собственного роста, а 2 других – без провокации. У ребенка после одного из приступов по данным МРТ ГМ отмечались признаки полушарной ишемии, оценивалась расширенная коагулограмма: отмечалось выраженное снижение протеина С в повторных исследованиях до 50% от нижней границы нормы. Такое снижение протеина С может обуславливать тромбозы сосудистого

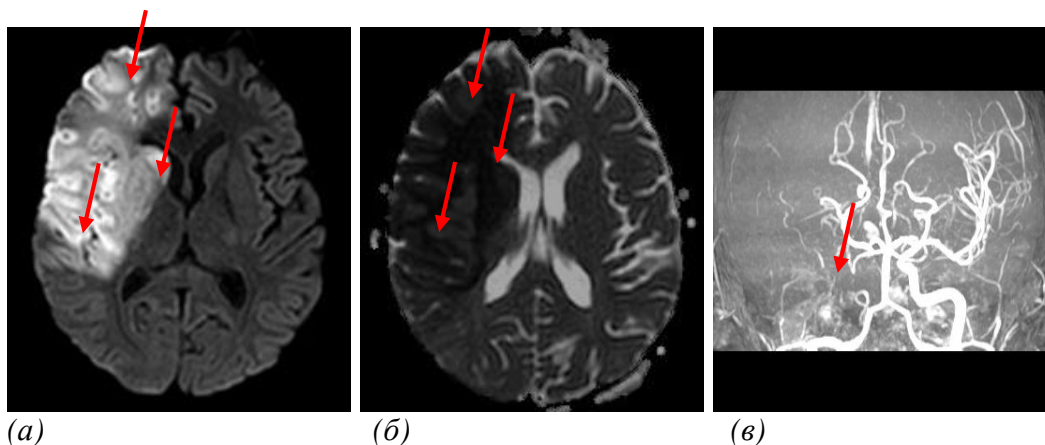
русла с возможным вторичным геморрагическим пропитыванием вещества ГМ и кровоизлияниями. У ребенка перед началом терапии лейкоза проводилась МРТ ГМ – было выявлено субдуральное скопление с наличием гемосидерина. В динамике по окончании терапии (спустя 2 года) – у ребенка на контрольном исследовании – признаки множественных паренхиматозных кровоизлияний различной степени давности, а также эпидуральной гематомы. Ребенку проводится терапия симптоматической (структурной) эпилепсии.

Исходы ВЧК: шесть детей погибли вследствие критической церебральной недостаточности (66,7%), трое детей живы (33,3%) - в ремиссии по основному заболеванию, двое из них без неврологического дефицита, один ребенок получает ПСТ ввиду сформировавшейся структурной эпилепсии.

3.4.3. Артериальный ишемический инсульт

Диагностировано 2 случая АИИ у детей с ОЛЛ. У ребенка в возрасте 17 лет был диагностирован ОЛЛ. Состояние ребенка при поступлении в стационар было крайне тяжелым – отмечалось течение инфекционного процесса с массивным поражением легких. Ребенку проводилась интрапульмональная перкуссионная вентиляция лёгких, ЗПТ (с использованием гепарина в системе) и комбинированная противомикробная терапия. Ребенок трижды перенес клиническую смерть и сердечно-легочную реанимацию. По стабилизации состояния, мальчику было выполнено МРТ ГМ для оценки статуса ЦНС – изменений не обнаружено. С целью терапии ОЛЛ ребенок получал ГКС, показатели гемостаза были компенсированы. Ввиду необходимости в длительной искусственной вентиляции легких ребенку выполнена трахеостомия. При снижении седативной терапии и активизации ребенка медицинский персонал обратил внимание на гемипарез у мальчика.

По данным МРТ ГМ (Рисунок 18) выявлена окклюзия правой внутренней сонной артерии (ВСА).



(а) В режиме ДВИ (а), ИКД (и) – массивная зона цитотоксического отека. В режиме 3D TOF(в) – выпадение сигнала от правой ВСА.

Рисунок 18 - МРТ ГМ ребенка с острым лимфобластным лейкозом и артериальным ишемическим инсультом в бассейне ВСА справа

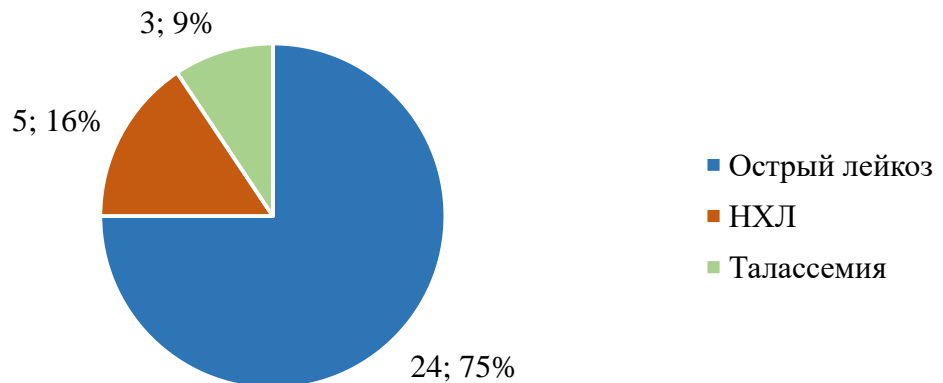
С целью верификации генеза АИИ мальчику были исключены: диссекция ВСА, антифосфолипидный синдром, системные заболевания соединительной ткани, генетические тромбофилии. Наиболее вероятным у ребенка кажется мультифакториальный АИИ – переразгибание в шейном отделе позвоночника (проводилась трахеостомия), интрапульмональная перкуссионная вентиляция лёгких (высокопоточная, малым объемом воздуха с высокой частотой), эндотелиальная дисфункция (течение инфекционного процесса, терапия ГКС, ОЛЛ). Ребенку проводилась антикоагулянтная терапия, однако реканализации ВСА не было зафиксировано, отмечалось формирование коллатералей. У ребенка сформировался значительный неврологический дефицит: глубокий левосторонний гемипарез, психоорганический синдром. Мальчику проводилась дальнейшая терапия ОЛЛ с использованием блинатумомаба на этапе консолидации. ИТ ребенок перенес удовлетворительно. После перевода ребенка на антиагрегантную терапию и начала поддерживающей ПХТ с введением аспарагиназы, ребенок скоропостижно скончался в ремиссии ОЛЛ.

Другой случай АИИ диагностирован у девочки 13,8 лет на этапе индукционной терапии. У ребенка отмечался дебют АИИ с очаговой неврологической симптоматики – зрительные нарушения, после чего - развитие

острых симптоматических судорог. По данным КТ ГМ обнаружена зона гиподенсных изменений, для уточнения из геноза выполнено МРТ ГМ. Верифицирована острая ишемия в бассейне левой задней мозговой артерии. Из анамнеза известно, что ребенок на момент развития симптомов получал системные ГСК (преднизолон), а за 10 дней до ННС – вводилась PEG-ASP. В коагулограмме – снижение уровня фибриногена до 1 г/л, антитромбина III до 46%. Девочке проводилась антикоагулянтная терапия, ПСТ. Отмечался регресс очагового неврологического дефицита. Девочка достигла клинико-гематологической ремиссии ОЛЛ. Повторных эпизодов АИИ у ребенка не отмечалось.

3.6. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)

В исследуемой когорте пациентов было диагностировано 35 случаев PRES, которые развились у 32 пациентов: у 24 детей с острыми лейкозами (75%), у 5 пациентов с НХЛ (15,6%), у 3 - с талассемией (9,4%) (Рисунок 19) [5].



НХЛ – неходжкинская лимфома

Рисунок 19 - Распределение пациентов по нозологиями, находившихся на лечении в МДГКБ и НИИ ДОиГ, с установленным диагнозом PRES

У двух детей отмечались случаи повторного развития PRES. У мальчика с ОЛЛ первый эпизод развился на этапе индукционной терапии, повторный - через 6 месяцев на этапе консолидации. У девочки с ОЛЛ отмечалось три клинически различных эпизода PRES в течение 2,5 месяцев, каждый из которых был ассоциирован с очередным этапом терапии лейкоза.

В группе пациентов с PRES средний возраст составил 10,4 года $\pm 3,4$ (от 4,4 до 17,2), распределение по полу не имело значимых различий - 15 девочек (47 %) и 17 мальчиков (53%).

На этапе ПХТ PRES развился в 27 случаях: 22 ребенка получали терапию по поводу ОЛЛ, пять – по поводу НХЛ. Из пациентов, получающих химиотерапию, 17 были первичными, у пяти детей отмечалось первично-рефрактерное течение гемобластоза, в трех случаях проводилась терапии рецидива (2 - ОЛЛ и 1 – НХЛ). После алло-ТГСК PRES был диагностирован у восьми пациентов, из них у 5 детей – с острым лейкозом и у трех с бета-талассемией.

Длительность катамнестического наблюдения после развития PRES составила в среднем 423 дня (от 1 до 1351). Из 32 пациентов катамнезу доступны 25 детей (четверо погибли вследствие осложненного течения и терапии основного заболевания). Ни один из случаев гибели детей этой группы не ассоциирован непосредственно с эпизодом PRES.

3.6.1. Факторы риска PRES

У пациентов, которые на момент развития PRES, находились на этапе ПХТ, проанализированы применяемые лекарственные препараты. Системные ГКС получали 20 детей, из них у 19 (95 %) отмечалось диагностически значимое повышение АД (у 6 пациентов артериальная гипертензия персистировала более 1 дня). Клинически значимое нарушение функции почек выявлено у 4 из 20 (20%) детей, двоим из них (10%) проводилась ЗПТ. В пяти случаях из двадцати у детей также обращало на себя внимание наличие инфекционного процесса [5].

Парентеральное применение высокодозного (HD) MTX в курсовой дозе 2-5 г/м², как ФР PRES, отмечалось у 6 пациентов, из них у пяти зафиксировано замедление клиренса MTX на 48-й час, подтвержденное фармакомониторингом концентрации препарата в крови. Значимой считалась концентрация MTX в плазме крови более 0,22 мкмоль/л.

У двух пациентов (7,4%), получающих PEG-ASP и системные ГКС на момент развития симптомов PRES также отмечалось течение тяжелого панкреатита.

VCR при применении совместно с ГКС (8 из 10 детей) и/или другими химиопрепаратами у 10 пациентов (37%) был расценен в качестве фактора, ассоциированного с развитием PRES. У двух пациентов применялись ARA-C, у одного ребенка - циклофосфамид – эти лекарственные средства также рассмотрены в контексте развития PRES (Таблица 14) [5].

Из 4 детей с PRES, которые не получали ни ГКС, ни химиопрепараты в установленные временные интервалы, у троих отмечалось течение инфекционного процесса вне ЦНС и персистирующая более 1 дня артериальная гипертензия.

Таблица 14 - Распределение пациентов с PRES на этапе ПХТ по проводимой лекарственной терапии [5]

Препараты на момент развития PRES			N=27	Доля (%)
Только ГКС			2	7,4
HD MTX + VCR + ГКС	+СМП		3	6 22,2
	+ ARA-C, этопозид, ифосфамид + ифосфамид, бортезомиб + бортезомиб, циклофосфамид		3	
PEG-ASP + ГКС			2	7,4
VCR	+ ГКС		3	10 37
	+ ГКС, СМП		1	
	+ даунорубицин, СМП	+ ГКС	3	
		- ГКС	1	
	+ ARA-C, этопозид, ГКС, СМП		1	
	+ этопозид + СМП		1	
ARA-C+ этопозид + СМП	+ ифосфамид		1	2 7,4
	+ бортезомиб + ГКС		1	
Циклофосфамид + ГКС			1	3,7
Не получали в/в терапию			4	14,9

Примечания. ГКС – глюкокортикостероиды, ПХТ – полихимиотерапия, СМП – спинномозговая пункция с введением химиопрепаратов, HD MTX – высокодозный метотрексат, PEG-ASP – пегилированная аспарагиназа, PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии, VCR – винкристин,

В группе детей после алло-ТГСК сроки диагностики PRES варьировали от +21 до +304 суток после ТГСК (медиана +43 сутки). С целью иммуносупрессии все восемь пациентов получали ингибиторы кальциневрина. Характеристика проводимой ИСТ пациентам после алло-ТГСК приведена в Таблице 15.

Таблица 15 - Распределение пациентов с PRES после алло-ТГСК по проводимой иммуносупрессивной терапии

ИСТ на момент развития PRES		N=8		Доля (%)
Такролимус	+ ГКС	2	4	50
	+ Микофеноловая кислота	1		
	+ Руксолитиниб + ГКС	1		
Циклоспорин	+ ГКС	1	4	50
	+ Микофеноловая кислота	2		
	+ Микофеноловая кислота + ГКС	1		

Примечания. ГКС – глюкокортикостероиды, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии

У 3 из 4 детей, получавших циклоспорин, отмечалось повышение АД выше 95 перцентиля, у 1 ребенка – нарушение почечной функции вследствие тромботической микроангиопатии на фоне применения ингибиторов кальциневрина. У 3 из 4 детей, получавших такролимус в сочетании с системными ГКС (метилпреднизолон, дексаметазон), также зафиксировано стойкое повышение АД выше 95 перцентиля, однако почечная функция у этих пациентов не страдала. У трех пациентов концентрация ингибиторов кальциневрина была выше целевых показателей: у двоих за несколько дней до дебюта неврологических симптомов, у одного – в момент развития PRES. Несмотря на то, что два пациента получали циклоспорин в сочетании с вориконазолом, а одному из них также назначался карбамазепин по поводу нейропатического болевого синдрома, концентрация иммуносупрессивного препарата в крови у этих детей на момент развития PRES была в пределах референсных значений.

У 2 пациентов методом ПЦР был выявлен диагностический титр HHV-6 в крови, а у одного ребенка - в ЦСЖ. Детям проводилась противовирусная терапия ганцикловиром с положительным эффектом, HHV-6 после окончания курса противовирусной терапии не определялся.

В таблице 16 приведена характеристика пациентов с PRES по ФР, а также шкале СТСАЕ 5.0. При анализе ФР в 35 случаях развития PRES выявлено, что в абсолютном большинстве случаев синдром развивается при наличии более двух ФР: в двух случаях у детей было пять ФР, в четырех – четыре ФР, три ФР отмечалось в 20 наблюдениях, два ФР – в семи случаях. У одного пациента терапия ингибиторами кальциневрина сыграла ведущую роль в патогенезе PRES. У одного мальчика изучаемых в ФР обнаружено не было (Таблица 16).

Таблица 16 - Характеристика пациентов с PRES по факторам риска и оценка по СТСАЕ 5.0

№	ГКС	ПХТ/ ИСТ	↑ АД	↓ ПФ	Инфекция	ФР, количество	СТСАЕ 5.0 PRES, степень	СТСАЕ 5.0 Судороги, степень
1	+	+	+	+	+	5	3	3
2	+	-	+	-	+	3	3	4
3	-	+	+	-	+	3	4	4
4	+	+	+	-	-	3	3	3
5	+	+	+	-	+	4	3	4
6	-	-	+	-	+	2	2	-
7 ^{ГКС}	-	+	+	+	-	3	2	2
8	-	-	+	-	+	2	3	3
9	+	+	+	+	+	5	3	3
10	+	+	+	-	-	3	2	3
11	+	+	+	-	-	3	2	3
12	+	+	+	-	-	3	3	3
13	+	+	-	-	+	3	3	4
14	+	+	+	-	-	3	3	3
15	+	+	+	-	-	3	2	3
16 ^{ГКС}	+	+	+	-	+	4	3	3
17 ^{ГКС}	+	+	+	-	+	4	4	3
18	+	+	+	-	-	3	3	4
19 ^{ГКС}	+	+	-	-	-	2	3	4

20 ^{ТГСК}	+	+	+	-	-	3	3	4
21	-	+	+	-	-	2	2	3
22	+	-	+	+	-	3	3	3
23	-	-	-	-	-	0	2	2
24	-	-	+	-	+	2	2	2
25 ^{ТГСК}	-	+	-	-	-	1	4	4
26	+	+	+	+	-	4	3	3
27	+	+	+	-	-	3	3	3
28	+	+	+	-	-	3	2	2
29 ^{ТГСК}	-	+	+	-	-	2	3	3
30 ^{ТГСК}	+	+	+	-	-	3	3	3
31	+	+	+	-	-	3	2	2
32	+	+	+	-	-	3	3	3
33	-	+	+	-	-	2	2	2
34	+	+	+	-	-	3	2	4
35	+	+	+	-	-	3	2	-
Всего	25	29	31	5	11			

Примечание. АД – артериальное давление; ГКС – глюкокортикостероиды; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; ПФ – почечная функция; ПХТ – полихимиотерапия; ТГСК – пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток; ФР – фактор риска; PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome

3.6.2. Клинические характеристики PRES

В настоящем исследовании PRES у всех детей развился с острых неврологических нарушений. Острые симптоматические эпилептические приступы были в абсолютном большинстве случаев первым клиническим проявлением PRES (94,3%, $p < 0,05$). Снижение уровня сознания, головная боль, нарушение зрения и речи отмечались у детей значительно реже. В качестве дополнительного симптома у детей этой группы так же оценивался абдоминальный болевой синдром (Таблица 17).

Таблица 17 - Клинические симптомы у пациентов с PRES

Симптом	Количество случаев, N	Доля (%)
Острые симптоматические судороги	33	94,3%
Нарушение уровня сознания	10	28,6%
Цефалгический синдром	7	20%
Нарушение зрения	7	20%
Нарушение речи	3	8,6%
Абдоминальный болевой синдром ^{ПХТ}	7	20%

Примечание. ПХТ – дети, получающие полихимиотерапию

Примечательно, что боль в животе, как симптом, возникший у детей в дебюте PRES, зафиксирован только в группе пациентов, находящихся на этапе ПХТ.

Тяжесть течения PRES и острых симптоматических эпилептических приступов у детей была оценена по шкале STCAE 5.0. Согласно этой оценке, у большинства пациентов отмечалась вторая (13 наблюдений – 37,1%) и третья (19 случаев – 54,3%) степень тяжести PRES, а в 3 эпизодах (8,6%) – четвертая степень. Случаев смерти от PRES (5 степень), диагностировано в рамках нашего исследования не было. Симптоматические судороги у этих пациентов чаще соответствовали третьей степени (51,4%), в почти четверти случаев (9 наблюдений, 25,7%) отмечалось течение эпилептического статуса – четвертая степень тяжести, Самокупирующиеся короткие фокальные судороги отмечались в 6 случаях (17,1%), что соответствует второй степени, согласно STCAE 5.0 (Таблица 16).

Выявлена статистически значимая прямая корреляция между степенью тяжести течения PRES по шкале STCAE 5.0 и количеством ФР у детей, рассчитанная по методам Кендалла ($\tau=0,27$, $p=0,041$) и Спирмена ($\rho=0,3$, $p=0,043$).

Эпилептиформная активность зарегистрирована в 8 исследованиях из 30 (26,7%), из них в двух - продолженная, высоким индексом представленности. Замедление БЭА отмечалось в 6 из 30 случаев (20%). У 16 пациентов (53,3%) эпилептиформных графоэлементов зарегистрировано не было при однократном проведении ЭЭГ. Контрольное исследование проводилась в 18 случаях в период от 12 до 1318 суток (в 8 случаях результаты исследования не доступны анализу, в четырех - исследование не проводилось). У большинства детей (17 из 19, 89,5%)

ЭЭГ не выявила патологической БЭА, а у 2 детей зарегистрирована эпилептиформная активность.

Для оценки дисметаболических изменений у пациентов с острыми симптоматическими судорожными приступами оценивался кислотно-основный состав крови. Гипонатриемия менее 130 ммоль/л отмечалась в 5 наблюдениях (14%), гипокальциемия менее 1 ммоль/л так же была в 5 случаях (14%).

Диагностическая СМП была проведена в 12 случаях, в том числе всем 8 пациентам после алло-ТГСК. У одного ребенка было диагностировано течение генерализованной HHV-6 инфекции (вирус обнаружен методом ПЦД в ЦСЖ и крови).

Никому из детей диагноз PRES не был подтвержден только по результатам КТ ГМ - в 8 случаях (36,4%) очагового изменения сигнала обнаружено не было, в 14 случаях (63,6%) были визуализированы гиподенсные очаги в задних отделах больших полушарий. Таким образом, всем пациентам потребовалось проведение МРТ ГМ для выявления/уточнения характера поражения ЦНС.

Определяющим в сроках проведения МРТ ГМ (а так же выполнении исследования с контрастным усилением) являлась тяжесть соматического состояния пациента и наличие измененной функции почек. Нами проанализированы полученные данные о характере и локализации изменений в веществе ГМ. По нашим данным, вазогенный отек выявлялся в теменных (88,6%), затылочных (74,3%), лобных долях (40%) и мозжечке (22,9%) чаще, чем цитотоксический отек ($p=0,03$), а также чем нейровизуализационные характеристики геморрагического изменения ГМ и постконтрастное усиление ($p=0,04$) в описанных локализациях.

Цитотоксический отек был визуализирован в таламусе и базальных ганглиях (22,9%) чаще, чем в других отделах ГМ ($p<0,01$). МР-признаки множественных паренхиматозных кровоизлияний были выявлены у одного ребенка. Постконтрастное усиление отмечалось в затылочных (11,4%), теменных (8,6%) и лобных областях (5,7%) чаще, чем в других локализациях ($p=0,035$) (Рисунок 20).

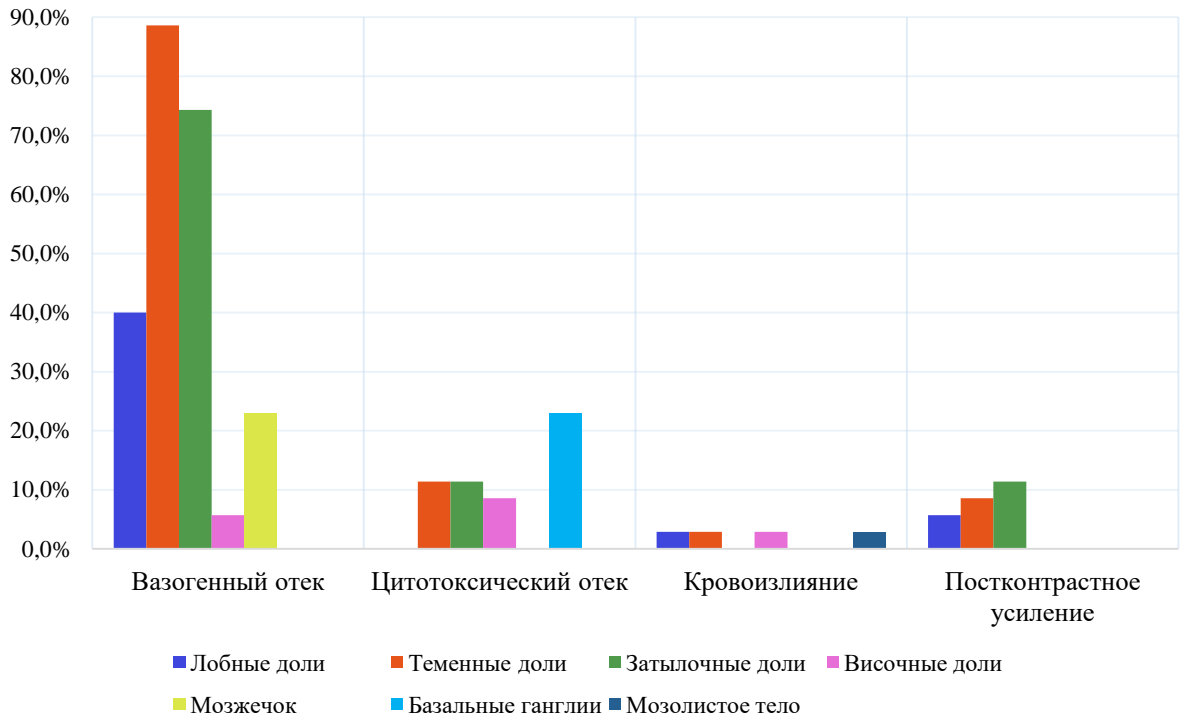


Рисунок 20 - Типы и локализация поражения вещества головного мозга при PRES

Контрольное исследование было выполнено 27 пациентам в сроки от 1 до 89 дней, медиана – 12 дней. У 2 пациентов отмечалась отрицательная динамика – объем поражения вещества ГМ нарастал, в 2 случаях – динамики не отмечалось, в 23 случаях – изменения полностью регрессировали или значительно уменьшились.

Для оценки объёма поражения вещества ГМ была разработана Шкала PRES (Таблица 18). Балльная оценка поражения ГМ проводилась врачом-неврологом исходя из визуальной оценки томограмм и заключения по результатам исследования врача-рентгенолога.

Шкала PRES предусматривает отдельную балльную оценку различных отделов ГМ – доли больших полушарий, подкорковые ганглии, мозолистое тело, ствол ГМ, мозжечок - по характеру изменения МР-сигнала. Лобные, теменные, височные и затылочные доли оцениваются по 5-ти балльной шкале: учитывается локализация (субкортикально-кортикальная/глубокие отделы долей, включая перивентрикулярное белое вещество) поражения, наличие ишемического и геморрагического компонентов в его структуре, а также накопление контрастного вещества указанными областями. Поражение базальных ганглиев и таламуса, мозолистого тела, ствола ГМ и мозжечка оценивается по 4-х балльной шкале:

учитываются тип отека (вазогенный, цитотоксический), наличие геморрагических включений, а также накопление контрастного вещества. Максимальное количество баллов – 36. Сумма баллов от 1 до 4 включительно расценивается как легкое поражение вещества ГМ, 5-8 баллов - как поражение средней степени, более 8 баллов – как тяжелое.

Таблица 18 - Шкала оценки степени тяжести поражения вещества ГМ при PRES (Шкала PRES)

Лобные доли	
Характер/локализация поражения	Количество баллов
Субкортикально-кортикально, вазогенный отек	1
Перивентрикулярное белое вещество/глубокие отделы, вазогенный отек	1
Цитотоксический отек	1
Геморрагический компонент	1
Накопление контрастного вещества	1
Всего	5
Теменные доли	
Характер/локализация поражения	Количество баллов
Субкортикально-кортикально, вазогенный отек	1
Перивентрикулярное белое вещество/глубокие отделы, вазогенный отек	1
Цитотоксический отек	1
Геморрагический компонент	1
Накопление контрастного вещества	1
Всего	5
Затылочные доли	
Характер/локализация поражения	Количество баллов
Субкортикально-кортикально, вазогенный отек	1
Перивентрикулярное белое вещество/глубокие отделы, вазогенный отек	1
Цитотоксический отек	1
Геморрагический компонент	1
Накопление контрастного вещества	1
Всего	5
Височные доли	
Характер/локализация поражения	Количество баллов
Субкортикально-кортикально, вазогенный отек	1
Перивентрикулярное белое вещество/глубокие отделы, вазогенный отек	1
Цитотоксический отек	1
Геморрагический компонент	1
Накопление контрастного вещества	1
Всего	5
Базальные ганглии и таламус	
Вазогенный отек	1

Цитотоксический отек	1
Геморрагический компонент	1
Накопление контрастного вещества	1
Всего	4
Мозолистое тело	
Вазогенный отек	1
Цитотоксический отек	1
Геморрагический компонент	1
Накопление контрастного вещества	1
Всего	4
Ствол головного мозга	
Вазогенный отек	1
Цитотоксический отек	1
Геморрагический компонент	1
Накопление контрастного вещества	1
Всего	4
Мозжечок	
Вазогенный отек	1
Цитотоксический отек	1
Геморрагический компонент	1
Накопление контрастного вещества	1
Всего	4
Итого	36

В наших наблюдениях объем поражения ГМ находился в интервале от 1 до 10 баллов (медиана 3 балла $\pm 1,9$). В 26 случаях (2 случая были исключены ввиду прогрессирующего нарастания объема поражения ГМ до 5 и 10 баллов) поражение вещества ГМ расценено как легкое, в 8 случаях – как средней степени тяжести, в двух случаях – как тяжелое.

3.6.3. Терапия PRES

В 26 случаях по тяжести состояния детям с судорогами в дебюте PRES потребовалась терапия в условиях ОРИТ, при этом искусственная вентиляция легких была необходима пятерым пациентам из 35 (14,3 %). У девяти детей терапия PRES проводилась в профильном отделении. В абсолютном большинстве случаев PRES терапия была симптоматической – ПСТ, коррекция электролитных нарушений и АД, противомикробная терапия.

Во всех наблюдениях, когда было необходимо медикаментозное купирование судорожного синдрома (30 эпизодов), препаратом первого выбора явились бензодиазепины короткого действия – диазепам и мидазолам. В 9 случаях

(29%) потребовалось введение второго препарата или анестетика для купирования судорог - в двух эпизодах повторно вводились бензодиазепины, а также по дважды введение вальпроевой кислоты, пропофола, севофлюрана. Еще в 2 случаях (6,5%) отмечалась необходимость использования третьего препарата (вводился натрия оксибутират и тиопентал натрий).

В 6 случаях из 33 (18%) базовая ПСТ не назначалась. В 22 наблюдениях (66,7%) в качестве базового препарата был выбран леветирацетам. У трех пациентов впоследствии отмечалась необходимость комбинированной ПСТ. Вальпроевая кислота была назначена как стартовая базовая терапия 3 детям, но у одного из них ввиду глубокой цитопении была произведена замена на леветирацетам.

Диагноз «симптоматическая (структурная) эпилепсия» был выставлен трем пациентам, у 2 из них течение было рефрактерным, согласно критериям Международной Лиги борьбы с эпилепсией [16].

Пациентам, перенесшим алло-ТГСК, потребовалась модификация ИСТ во всех 8 случаях. Ингибиторы кальциневрина были заменены на препараты других групп.

3.6.4. Исходы PRES

Была выявлена прямая корреляция между оценкой степени тяжести PRES по разработанной авторской Шкале PRES и оценкой по шкале CTCAE для PRES (Рисунок 21), рассчитанная по методу Кендалла ($\tau=0,378$, $p=0,005$) и Спирмена ($\rho=0,44$, $p=0,004$), а также между оценкой по Шкале PRES и по шкале CTCAE для судорог ($\tau=0,348$, $p=0,008$ и $\rho=0,42$, $p=0,006$) (Рисунок 22). Тяжесть острых симптоматических эпилептических приступов, оцененная по шкале CTCAE для судорог, достоверно коррелировала (Рисунок 23) с оценкой тяжести CTCAE для PRES ($\tau=0,58$, $p<0,001$ и $\rho=0,63$, $p<0,001$).

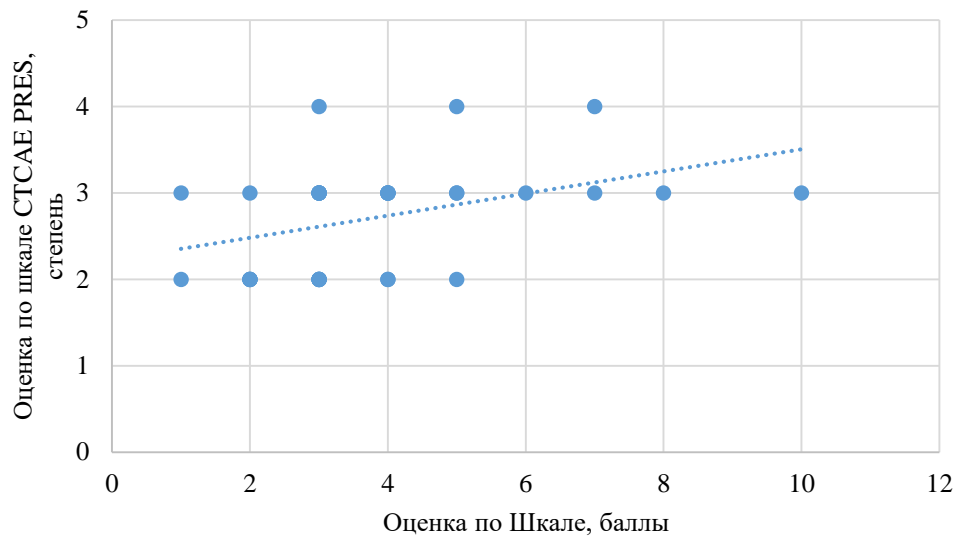


Рисунок 21 - Корреляционный анализ зависимости оценок по Шкале PRES и по шкале CTCAE для PRES

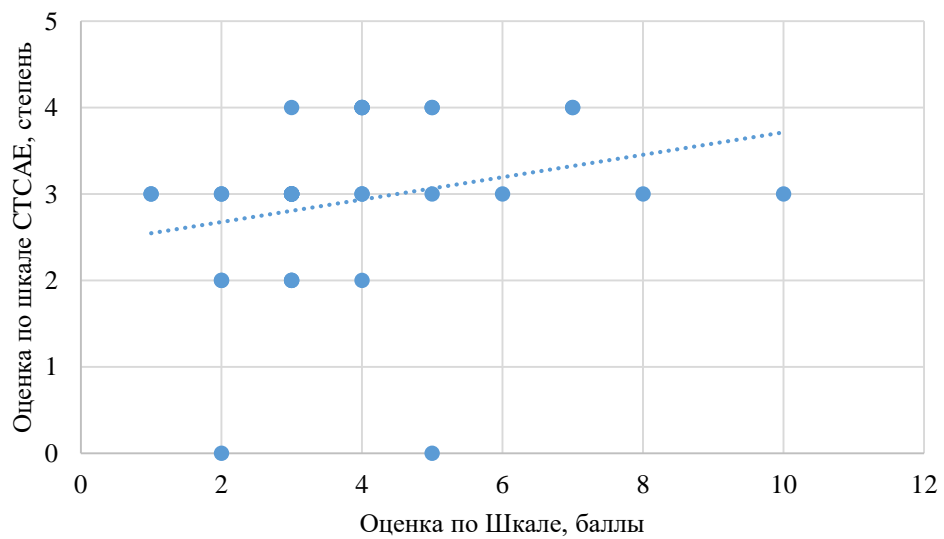


Рисунок 22 - Корреляционный анализ зависимости оценок по Шкале PRES и по шкале CTCAE для судорог

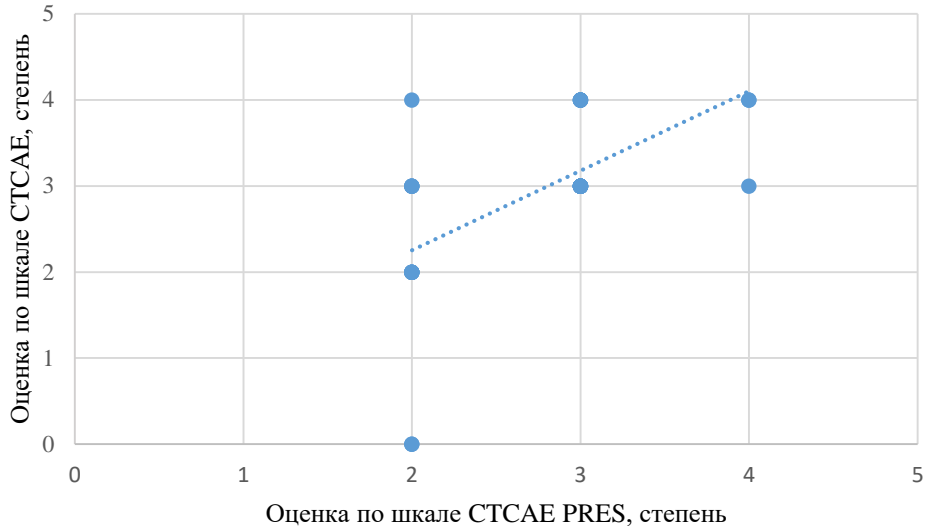


Рисунок 23 - Корреляционный анализ зависимости оценок по шкале STCAE для судорог и по шкале STCAE для PRES

Контроль МРТ ГМ для оценки резидуальных изменений после перенесенного PRES проводился в 28 случаях (у 26 пациентов) в период от 12 до 1335 дня. В 7 случаях повторное исследование не проводилось: трое детей погибло от причин, не связанных с PRES, 3 пациента не доступны катамнезу (продолжают лечение в другом медицинском учреждении), одному ребенку контроль МРТ ГМ не проводился по причине отказа родителей от исследования. У 15 пациентов изменений вещества ГМ, по данным повторной МРТ, не отмечалось, у пятерых - сформировались очаги глиоза в зонах локализации патологического процесса при PRES и в глубоких отделах мозга. У 6 пациентов выявлены с большей вероятностью посттерапевтические изменения, не связанные с перенесенным PRES, у пятерых - перивентрикулярная лейкопатия и у одного ребенка – очаги гемосидерина.

Контрольная ЭЭГ оценивалась у 18 пациентов (исследование проводилось от 12 до 1318 суток): 8 детей выбыли из-под наблюдения, в 4 случаях исследование не проводилось. У 17 из 19 пациентов патологических изменений на ЭЭГ зафиксировано не было, у 2 детей зарегистрирована эпилептическая активность.

Из группы детей с легким поражением ГМ (26 наблюдений) – 3 пациента умерло от причин, не связанных с PRES, 2 не доступны катамнезу, остальные не получают ПСТ или на этапе ее отмены.

Из 8 наблюдений пациентов с поражением ГМ средней тяжести 3 пациента не доступны катамнезу (2 умерло, 1 выбыл из-под наблюдения), 3 пациента без ПСТ, и 2 ребенка с фармакорезистентной эпилепсией (по критериям Международной Лиги борьбы с эпилепсией [16]). Фармакорезистентная эпилепсия у этих пациентов развилась после перенесенного эпизода PRES. Одному ребенку проведено хирургическое лечение с эффектом.

Пациент с тяжелым поражением вещества ГМ в момент развития ННС продолжает ПЭП, по данным МРТ ГМ – сохраняются глиозные изменения в области прецентральной извилины.

Из 22 наблюдений пациентов, получающих ПСТ (исключены пациенты, продолжающие терапию в другом медицинском учреждении, с рефрактерной эпилепсией, и повторные эпизоды PRES, а также пациенты, не получавшие базовую терапию), длительность противосудорожной терапии варьировала от 5 до 967 дней, медиана – 215 дней.

Очагового неврологического дефицита ни у кого из наших пациентов на момент последнего наблюдения зафиксировано не было. Нейропсихологическое обследование в рамках нашего исследования не проводилось.

3.7. Диссоциативные расстройства и расстройства адаптации

У семи детей на этапах терапии гемобластоза (6 – ОЛЛ, 1 – НХЛ) отмечались восемь ННС, которые не были ассоциированы с опухолевым, иммунным, инфекционным или иным поражением ЦНС. У одного ребенка – клонии в конечностях, длительностью до 1,5 часов, не приводящие к изменению в соматическом статусе, у одного ребенка – маниакальный эпизод, у четырех детей – очаговая неврологическая симптоматика, у одной девочки – два эпизода дистоний интервалом в месяц. У всех пациентов были исключены изменения электролитного состава крови, не было признаков инфекционного, опухолевого и иммунного

поражения ЦНС. Всем детям была выполнена нейровизуализация – КТ и/или МРТ ГМ, в 5 из 8 случаев – в первые 24 часа после ННС. В пяти случаях выполнялось КТ ГМ – патологических изменений обнаружено не было. В трех случаях в дальнейшем выполнялось МРТ ГМ. В 6 из 8 клинических ситуациях выполнено МРТ ГМ, патологических изменений так же обнаружено не было. В трех случаях детям с пароксизмальными состояниями (судороги и дистонии) выполнена ЭЭГ – изменения БЭА не было зарегистрировано. Ни у кого из пациентов не было верифицировано признаков лекарственной нейротоксичности – достоверно не выявлено факта проведения ПХТ и характерных изменений по данным нейровизуализации. Все пациенты были консультированы врачом-психиатром (с согласия законных представителей или самого ребенка старше 15 лет). Был установлен конверсионный характер симптомов в рамках расстройства адаптации. Дети получали терапию по рекомендации врача-психиатра. Во всех случаях клинический эффект достигнут – жалобы не возобновлялись.

3.8. Поражение ЦНС при заболеваниях системы крови

У 10 пациентов зафиксировано 14 ННС вследствие течения основного заболевания (5 детей) или его рецидива (5 детей). В 9 случаях первым симптомом были острые симптоматические судороги. Распределение по степени тяжести согласно СТСАЕ 5.0: I степени – 1 эпизод, II степени – 3 эпизода, III степени – 4 эпизода, IV степени – 1 эпизод, случаев смерти от судорог (V степень) не отмечалось. В двух случаях отмечался так же очаговый неврологический дефицит, в одном – общемозговая симптоматика. В пяти случаях ННС отмечалось развитие очагового неврологического дефицита, четыре из них – в сочетании с интенсивной головной болью. В 8 случаях из 14 проводилась диагностическая СМП, в 3 случаях в ЦСЖ обнаружены бластные клетки. В остальных случаях изменений в ЦСЖ не отмечалось. 9 детям из 10 проводилась нейровизуализация – КТ и/или МРТ ГМ. Одному ребенку исследование не было проведено по тяжести состояния. В шести случаях выполнялось КТ ГМ: в трех случаях изменений выявлено не было, в двух

случаях обнаружены гиперденсные, а в одном – гиподенсные очаги. МРТ ГМ выполнено в восьми случаях: в семи из них выявлено поражение ГМ, которое по совокупности данных расценено опухолевое, в одном случае – МРТ ГМ было без изменений. Шесть из 10 пациентов живы, пять из них – в ремиссии по основному заболеванию, без признаков неврологического дефицита. Один ребенок продолжает терапию острого лейкоза.

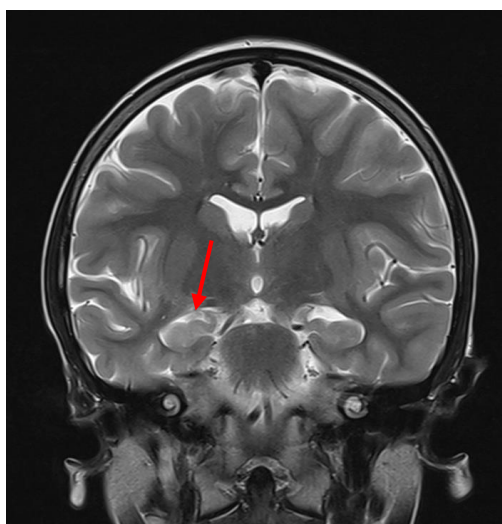
3.9. Другие поражения ЦНС

Цефалгический синдром после СМП был диагностирован у трех детей (2 мальчика, 1 девочка), у двоих детей проводили лечение ОЛЛ, у одного – ОМЛ. У всех пациентов появлению ННС предшествовала диагностическая СМП (инициальное обследование для верификации типа лейкоза), химиопрепараты не вводились. У всех детей отмечалась головная боль высокой интенсивности, положительные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц), у одного ребенка отмечалась фотофобия. Анализ ЦСЖ во всех случаях был не изменен. Указанные симптомы не коррелировали с распространенностью опухолевого процесса (бластных клеток в ЦСЖ обнаружено не было). Все дети получали симптоматическую терапию, жалобы регрессировали в течение 3-5 дней.

ННС, ассоциированные с проведенной ЛТ, отмечались у двух детей (мальчика с ОМЛ и девочки с ОЛЛ). Детям в рамках лечения острого лейкоза было проведено краниальное облучение в дозе 12 Гр. Через 3 и 4 недели после окончания ЛТ, у детей отмечалась диффузная мышечная слабость, сонливость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Обоим детям был проведен диагностический поиск – исследованы анализы крови, выполнено МРТ ГМ и СМП. По результатам МРТ ГМ у одного ребенка отмечались признаки перивентрикулярной лейкопатии, у другого – изменений обнаружено не было. По результатам исследования ЦСЖ данных за текущий инфекционный или опухолевый процесс получено не было. В анализах крови патологических изменений не было обнаружено. Таким образом, после исключения других причин развития ННС, в детей был установлен диагноз постлучевой энцефалопатии.

Проводилась терапия ГКС с положительным эффектом – симптомы регрессировали.

У одной девочки через 6 месяцев после PRES дебютировали фокальные судорожные приступы, исходящие из правой височной доли. Проведено контрольное обследование – исключено опухолевое и инфекционное поражение ЦНС, по данным МРТ ГМ – признаки склероза правого гиппокампа. Ребенку проводилась комбинированная ПСТ с частичным эффектом – судорожные приступы сохранялись. Был установлен фармакорезистентный характер структурной эпилепсии. Через 2 года после окончания терапии ОЛЛ ребенку выполнено хирургическое лечение эпилепсии – правосторонняя височная лобэктомия с амигдало-гиппокампэктомией. В течение 6 месяцев судорог у ребенка не отмечается (Рисунок 24).



(a)

В режиме T2-ВИ – уменьшение объема правого гиппокампа (a)

Рисунок 24 - МРТ ГМ девочки с острым лимфобластным лейкозом в клинко-гематологической ремиссии, перенесшей PRES

ОБСУЖДЕНИЕ

ННС могут возникать у пациентов с заболеваниями системы крови как на различных этапах терапии, так и до ее начала. Учитывая неспецифичность клинических симптомов и количество предрасполагающих факторов, верификация их патогенетического варианта является достаточно сложной задачей.

Наиболее частым осложнением терапии заболеваний системы крови согласно данным публикаций российских и зарубежных исследователей является токсическая энцефалопатия [9, 31, 109].

У большинства препаратов, используемых для лечения гематологических заболеваний, нейротоксичность является ожидаемым побочным эффектом. В настоящем исследовании токсическая энцефалопатия находится на первом месте среди причин развития НС (31,8%), на втором – PRES (19,9%). Примечательно, что МТХ – один из основных препаратов в лечении острого лейкоза – явился причиной хронической лекарственной нейротоксичности в 37 случаях, что сопоставимо с числом наблюдений эпизодов PRES. Анализ литературы так же подтверждает особую значимость энцефалопатии, ассоциированной с терапией МТХ. Частота этого вида нейротоксичности значительно варьирует по данным разных авторов от 1 до 20,6% и даже может достигать до 40% [18, 31, 33, 38]. Следует учитывать возможности клинически бессимптомного течения МТХ-нейротоксичности. В настоящий анализ вошли только те дети, у которых клинические симптомы послужили причиной экстренной консультации невролога. МТХ является базовым химиопрепаратом для лечения большинства гемобластозов и используется более 50 лет, однако механизм токсического действия на нервную систему до конца не изучен [38]. Продолжается поиск генетических полиморфизмов, предрасполагающих к развитию МТХ-нейротоксичности. Так же сохраняется концепция о роли уровня микроэлементов (фолиевой кислоты и цианокобаламина), а также эксцитотоксичности гомоцистеина [18, 101]. Однако, в настоящем исследовании у абсолютного большинства пациентов, которым оценивались уровень фолиевой кислоты и В12, показатели были в пределах нормальных значений.

У пациентов, получающих МТХ, в зависимости от вида нейротоксичности (острая, подострая или хроническая), ожидается в клинической картине общемозговая симптоматика (для острой), инсультоподобное течение (для подострой) или когнитивный дефицит (для хронической). Так же при всех видах нейротоксичности возможно развитие судорожного синдрома [101]. У пациентов с токсической энцефалопатией в рамках настоящего исследования наиболее часто отмечались острые симптоматические судороги ($p < 0,05$). Важной особенностью изучаемого контингента пациентов является детский возраст. Это может затруднять как правильное обозначение предъявляемых жалоб, так и их трактовку. Детский возраст в сочетании с тяжелым соматическим заболеванием может обуславливать более позднюю диагностику токсической энцефалопатии, уже на этапе развития таких клинических проявлений, как судороги. Очаговая, «инсультоподобная» неврологическая симптоматика так же может являться симптомом энцефалопатии, ассоциированной с введением лекарственных препаратов. Эти симптомы клинически не отличимы от классических признаков инсульта. Таким пациентам нейровизуализация проводится в экстренном порядке для исключения цереброваскулярной патологии, что важно для определения терапевтической тактики ННС и решения вопроса о дальнейшей терапии заболевания системы крови.

У пациентов, которым выполнена алло-ТГСК, часто бывает невозможно выявить лекарственный препарат, который является причиной поражения ЦНС. В таких случаях может быть информативным проведение нейровизуализации: некоторые лекарственные энцефалопатии характеризуются специфическими изменениями на МРТ ГМ (например, энцефалопатия, связанная с введением флударабина).

В рамках настоящего исследования тяжесть неврологических осложнений коррелирует с количеством этапов проведенной терапии заболеваний системы крови ($p < 0,05$).

Несмотря на большой спектр лекарственных средств, которые могут явиться причиной развития токсической энцефалопатии, терапия ННС чаще всего

симптоматическая. Применение антидота предусмотрено в редких случаях. Например, введение фолиевой кислоты, антидота МТХ, возможно лишь при замедлении выведения МТХ (фармакомониторинг препарата проводится только при введении HD МТХ).

Токсическая энцефалопатия является относительно благоприятным осложнением терапии – никто из детей, по результатам проведенного анализа, не погиб, а в значительном количестве случаев (83,3%) формирования структурной эпилепсии после окончания терапии заболевания системы крови была достигнута ее медикаментозная ремиссия.

Развитие дисметаболических энцефалопатий в современных условиях остается проблемой, недооцененной врачами-онкологами и гематологами. Зачастую складывается ложное впечатление, что развитие дефицита витаминов у пациентов с заболеваниями системы крови невозможно – им проводится парентеральное питание, назначаются различные высококалорийные смеси. Поражение ЖКТ у таких детей может быть как первично, так и в рамках гастроинтестинальной токсичности проводимой химиотерапии или течения инфекционного процесса [75]. В таких случаях адекватное всасывание питательных веществ из ЖКТ невозможно. В настоящем исследовании у всех детей отмечалась гастроинтестинальная токсичность II-IV степени (СТСАЕ 5.0), а также снижение массы тела (в среднем на 19,9% от исходной). Опухолевое поражение ЖКТ отмечалось только у одного ребенка с невыраженным снижением массы тела – на 2%.

Своевременная диагностика дисметаболических энцефалопатий в таких случаях также оказывается затруднена [59, 75]. При наблюдении за клинической картиной длительное время создается впечатление, что тяжесть состояния ребенка обусловлена изменениями анализов крови (аплазия кроветворения), течением инфекционного процесса, психоэмоциональными переживаниями. У таких пациентов поражение ЦНС часто диагностируется уже при выраженном неврологическом дефиците. При анализе клинических наблюдений ЭВ у детей с заболеваниями системы крови в настоящем исследовании, на момент установления

диагноза у всех 7 пациентов отмечалось достаточное количество критериев, рекомендованных EFNS: 4 из 4 - у четырех детей, 3 из 4 – у трех детей, у трех детей так же дополнительно отмечались признаки вегетативной дисфункции. Факт поздней диагностики подтверждает угнетение сознания у всех пациентов, у одного из детей – до комы I степени.

Воспалительное поражение ЦНС у детей с заболеваниями системы крови чаще возникает после алло-ТГСК или ИТ, чем после ПХТ (17 и 2 соответственно), что соответствует результатам опубликованных исследований [14, 100]. При иммунном энцефалите неврологические симптомы развиваются медленно и не являются специфичными. Изменение психического статуса у ребенка достаточно сложно верифицировать, однако, этот симптом может быть первым признаком развития иммуноопосредованного процесса в ЦНС [4]. У таких пациентов необходимо проведение нейровизуализации, в том числе и в динамике, а также исследования ЦСЖ – исключение инфекционных причин развития ННС и поиск маркеров иммунного поражения (антинейрональные антитела, антитела к рецепторам нейронов). Отсутствие инфекционных или иммунных маркеров не исключает диагноза, однако затрудняет верификацию ННС. РТПХ с поражением ЦНС может иметь фульминантное течение и у таких пациентов своевременное начало адекватной ИСТ терапии является решающим для сохранения нормального функционирования нервной системы. Отсутствие клинического эффекта на терапию системными ГКС не исключает диагноза, так как до 50% РТПХ тяжелого течения является стероид-резистентной [71, 134]. В таких случаях более эффективным может оказаться терапия циклофосфамидом и ритуксимабом [4]. Эта концепция подтверждается клиническим наблюдением случая РТПХ с поражением ЦНС у мальчика с ЮММЛ. Ребенку проводилась терапия согласно традиционному подходу к лечению аутоиммунного энцефалита, препаратом первой линии были системные ГКС. Течение иммунного процесса в ЦНС оказалось рефрактерным, а состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться. Процесс в ЦНС был купирован после применения комбинированной анти В и Т- клеточной терапии, однако у ребенка сформировался грубый неврологический дефицит, вследствие

которого мальчик погиб. В другом наблюдении ребенку с анти-GAD ассоциированным энцефалитом в первую линию вводились ритуксимаб и циклофосфамид с положительным клиническим эффектом – ребенок выздоровел. Своевременная и рациональная терапия иммунного поражения ЦНС у детей с заболеваниями системы крови является важным фактором, определяющим прогноз данного патогенетического варианта ННС и общую выживаемость пациентов.

Причины развития цереброваскулярной патологии у детей с заболеваниями системы крови разнообразны. Прямое воздействие опухолей, их системные эффекты и осложнения проводимой терапии могут приводить к различным типам инсультов [41, 120]. В настоящем исследовании активное течение гемобластоза (отсутствие ремиссии) и значительный опухолевый объем (гиперлейкоцитоз) отмечались у абсолютного большинства пациентов с ВЧК и заболеваниями системы крови. Важная роль в развитии геморрагических осложнений отводится также тромбоцитопении и коагулопатии – как в рамках течения основного заболевания, так и ввиду проводимой химиотерапии. Значительно реже у таких пациентов отмечаются врожденные особенности, обуславливающие патологию гемостаза. Исходы ВЧК определяются инициальным объемом поражения ГМ. Развитие отека и дислокации вещества ГМ обуславливают чаще неблагоприятный исход – пациенты погибают от критической церебральной недостаточности (66,7% в настоящем исследовании). Полученные в исследовании данные соотносятся с результатами, полученными в исследовании В. Navi et al. [89]

Все случаи ТЦВС у детей с гемобластозами, включенные в исследование, были чаще ассоциированы с лекарственной терапией – использование системных ГКС или препаратов аспарагиназы с развитием вторичного дефицита естественных антикоагулянтов, таких как протеин S. Исходы ТЦВС чаще благоприятные – значительного вклада в летальность пациентов с заболеваниями системы крови данный вид цереброваскулярных осложнений не вносит. АИИ у детей в нашем исследовании отмечались редко (2 наблюдения из 176), однако острое развитие очаговой неврологической симптоматики в большинстве случаев является показанием к выполнению нейровизуализации в экстренном порядке. В настоящем

исследовании 59,6% томограмм ГМ у детей были выполнены в первые 24 часа после развития НС. Ни один из случаев АИИ у детей с гемобластозами не привёл к летальному исходу.

PRES – клинико-рентгенологический синдром, патогенез которого до настоящего времени до конца не установлен. В публикациях отечественных и зарубежных авторов описывается большое количество ФР развития PRES [5, 11, 20, 21]. Предлагаются различные теории, объясняющие механизм развития вазогенного отека ГМ. Важная роль отводится нарушению церебральной ауторегуляции [5, 37].

Вазогенный отек может рассматриваться как следствие артериальной гипертензии, которая приводит к нарушению механизма ауторегуляции церебральных сосудов с формированием локальной гиперперфузии головного мозга и последующей экстравазацией белков и жидкости [5, 95]. По другой теории, эндотелиальная дисфункция приводит к гипоперфузии вещества ГМ и последующему развитию [5, 95].

Эндотелиальная дисфункция может являться следствием не только артериальной гипертензии, но развиваться в результате прямой ПХТ-ассоциированной эндотелиальной токсичности и повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Это происходит за счет цитокин-опосредованной воспалительной реакции и синдрома капиллярной утечки. Фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1 активируют астроциты, что приводит к увеличению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов, который может ослабить плотное соединение клеток эндотелия сосудов и активировать везикуло-вакуолярную органеллу, тем самым способствуя образованию отека вещества ГМ [5, 24].

Несмотря на утверждение о важной роли артериальной гипертензии в патогенезе PRES, ряд авторов сообщают об отсутствии повышения АД у части пациентов [61]. У 30% пациентов артериальная гипертензия не достигает верхних пределов срыва саморегуляции. В таких случаях эндотелиальная дисфункция может быть вызвана приемом иммунодепрессантов, химиопрепаратов или течением сепсиса [5, 30, 53, 65, 66].

Повышение АД выше 95 перцентиля было зафиксировано в 31 из 35 наблюдений PRES в настоящем исследовании, что соответствует данным литературы [5, 29, 48]. Однако, ни в одном из случаев развития PRES у наших пациентов повышение АД не было единственным ФР развития синдрома.

Лекарственно индуцированная полинейропатия и вегетативная дисфункция после терапии VCR может быть причиной вторичного поражения ЖКТ (паралитический илеус, энтероколит) [29, 99]. Быстрое повышение внутрибрюшного давления может привести к церебральной вазоконстрикции и, как следствие, нарушению церебральной ауторегуляции. В 7 наблюдениях в нашем исследовании отмечался абдоминальный болевой синдром. В одном случае у ребенка развился панкреонекроз, в 4-х случаях боль была ассоциирована с терапией VCR (в том числе, 2 случая реактивного панкреатита в сочетании с парезом кишечника). Так же наблюдались по одному случаю энтероколита и динамической кишечной непроходимости, несвязанные с терапией VCR [5].

Клинические наблюдения PRES у наших пациентов после алло-ТГСК, получающих ИСТ, были ассоциированы с высокой концентрацией циклоспорина у 1 пациента на момент развития клинических симптомов и у 2 пациентов за несколько дней до дебюта. Однако, PRES развился на фоне адекватной концентрации препаратов в крови у трех пациентов. Убедительно судить о роли дозы ингибиторов кальциневрина на развитие PRES в рамках нашего исследования не предоставляется возможным. У одного из пациентов, перенесшего алло-ТГСК, отмечалось течение тяжелого MAC, что могло явиться дополнительным фактором, повлиявшим на развитие и тяжесть течения PRES [5].

Причинами PRES могут также являться нарушение почечной функции и системный токсический ответ организма с активацией клеток иммунной системы и цитокинов [5, 46].

Достоверная оценка инфекционного статуса у пациентов с заболеваниями системы крови часто затруднена: проводимая химиотерапия с последующим развитием миелосупрессии, поражение костного мозга в рамках основного заболевания, обуславливают наличие вторичного иммунодефицитного состояния,

а высокая активность опухолевого процесса может приводить к повышению неспецифических маркеров воспаления.

В 3 наших наблюдениях (8,6%) отмечалось течение инфекционного процесса, сопровождающегося повышением АД, как значимая причина PRES.

В настоящем исследовании в абсолютном большинстве случаев (33 из 35 - 94,3%) зафиксированными причинами развития PRES явились более двух ФР, что подтверждает многофакторный генез синдрома. В 31 (88,6 %) случае зафиксировано повышение АД выше 95 перцентиля, в 29 случаях (82,5 %) – медикаментозная терапия, потенциально ассоциированная с развитием PRES, в 25 (71,4%) введение ГКС и у пятерых (14,3%) зафиксировано снижение почечной функции [5].

В клинической картине PRES, в проанализированных наблюдениях, в абсолютном большинстве случаев в дебюте отмечались острые симптоматические судороги (94,3%, $p < 0,05$). Полученные результаты сопоставимы с данным скандинавских и турецких исследователей [29, 48]. Однако, с учетом детского возраста пациентов в исследовании, не исключена недооценка других симптомов в структуре клинической картины PRES. Возможна роль психологических причин (страх расстроить родителей, боязнь медицинского персонала), а также возрастных особенностей (трудности при верификации и обозначении симптомов).

PRES – клиничко-радиологический синдром. Поэтому в его диагностике нейровизуализация играет немаловажную роль. В проанализированных наблюдениях результаты КТ ГМ не привели к верификации диагноза, дополнительно потребовалось проведение МРТ ГМ во всех случаях. Таким образом, при наличии у пациентов соответствующей клинической картины и подозрении на развитие PRES целесообразно проведение в первую очередь МРТ ГМ (информативно у 100% пациентов). Пациентам с PRES, с учетом большого количества возможных ФР, зачастую необходимо проведение дифференциального диагноза очаговых изменений на МРТ: исключение АИИ или воспалительного поражения ЦНС. Для этого требовалось проведение повторного МРТ ГМ в сосудистом режиме или с введением контрастного вещества. Первичное

исследование с контрастированием было выполнено лишь 22 пациентам (62,8%), при повторных исследованиях контрастное вещество вводилось еще 12 пациентам. Таким образом, процент выполнения МРТ ГМ с контрастным веществом достиг 97% (один ребенок умер, исследование ему не проводилось). Проведение МРТ ГМ с введением контрастного вещества и сосудистым режимом при развитии острой неврологической симптоматики, на наш взгляд, ускоряет и улучшает дифференциальную диагностику и позволяет своевременно корректировать проводимую терапию пациентам с заболеваниями системы крови. Следует, однако учитывать, что введение контрастного вещества возможно только при сохранной почечной функции [5].

Специфического лечения PRES в настоящее время не разработано. Считается, что терапевтические опции ограничены симптоматической терапией – элиминацией предрасполагающих факторов, ПСТ. Объем и длительность ПСТ не стандартизированы. Общепринято, что для купирования острых симптоматических судорог в первой линии терапии используются бензодиазепины короткого действия. В приведенных наблюдениях данный подход был эффективен в 71% случаев, в 29 % потребовалось введение второго препарата, а в 2 случаях (6,5%) – третьего.

Целесообразность назначения базовой ПСТ дискуссионна при однократном остром симптоматическом судорожном приступе. По данным большинства авторов, значительному числу пациентов ПЭП все же назначаются.

Назначение леветирацетама препаратом первой линии у наших пациентов определялось соматическим статусом пациента (наличием лекарственно-обусловленной миелосупрессии, том числе, тромбоцитопении), а также фармакокинетикой и фармакодинамикой данного лекарственного средства, включая отсутствие влияния на микросомальную ферментативную систему печени.

Длительность ПСТ, по разным данным, варьирует от 0 до 172 недель. Критериями прекращения терапии чаще являются разрешение изменений на МРТ ГМ и отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ [29, 95].

В проанализированных наблюдениях длительность ПСТ обусловлена рядом факторов: серийным или затяжным течением судорожных приступов, объемом поражения вещества ГМ, необходимостью проведения терапии нейротоксичными химиопрепаратами с проконвульсивным действием, наличием эпилептиформной активности на ЭЭГ, стереотипом о необходимости назначения ПСТ пациентам с судорогами у дежурных докторов. Назначение ПСТ часто происходит в вечернее/ночное время дежурным врачом (17 случаев – 63% всех назначений базовой терапии при PRES в настоящем исследовании) без учета особенностей пациента с заболеванием системы крови. Ранняя отмена ПЭП также является сложной проблемой ввиду приверженности лечению пациентов и их родителей, которые боятся повторения судорог. Значимую роль играет также отсутствие разработанных показаний назначения ПСТ, критериев ее длительности и отмены у данной группы пациентов. Резидуальный фон детей, большой объем поражения вещества ГМ, длительно персистирующие изменения на МРТ ГМ, а также нарушения по данным ЭЭГ так же влияют на принятие решения о продолжении ПСТ, особенно на фоне продолжающейся терапии заболеваний системы крови [5].

В настоящем исследовании рефрактерная к ПСТ структурная эпилепсия развилась у двух детей через 6 и 12 месяцев после перенесенного эпизода PRES. Один ребенок на момент возобновления эпилептических приступов продолжал получать леветирацетам в терапевтической дозе (30 мг/кг/сутки), у другого ребенка после отмены ПСТ через 6 месяцев дебютировала фармакорезистентная структурная эпилепсия.

Проведенный анализ показал необходимость проведения терапии ПЭП только при наличии повторных острых симптоматических судорогах, либо при постановке диагноза эпилепсии. Наиболее часто отмечались судорожные приступы 3 степени тяжести согласно СТСАЕ 5.0 (повторные фокальные или генерализованные судороги). Препаратом выбора во всех случаях являлся леветирацетам ввиду его высокой эффективности, отсутствия влияния на терапию, проводимую по поводу основного заболевания системы крови и особенностей его метаболизма.

Развитие ННС возможно у детей так же ввиду течения гемобластоза и обусловлено опухолевым поражением ЦНС. Верификация специфического поражения нервной системы требует исключения других причин ННС. В таких случаях целесообразно проведение нейровизуализации и исследования ЦСЖ для исключения других причин (инфекционных, иммунных) развития НС.

Цефалгический синдром после СМП является ожидаемым осложнением этой процедуры. Частота его наблюдений в данном исследовании относительно небольшая, несмотря на тот факт, что СМП с введением химиопрепаратов является базовой манипуляцией в терапии острых лейкозов. Это может объясняться превалированием интоксикационных симптомов и костных болей различной локализации у детей с гемобластозами, а также индивидуальным порогом болевой чувствительности у разных пациентов.

ЛТ также является этапом терапии острых лейкозов, однако ее проявления редко приводят к развитию ННС. В нашем исследовании, оба эпизода развития значимых НС отмечались у двух детей, один из которых ранее перенес подострую МТХ-ассоциированную нейротоксичность, а другой – ЭВ. Таким образом, оба пациента до проведения этапа ЛТ имели в анамнезе поражение ЦНС.

Диссоциативные (конверсионные, функциональные) расстройства могут проявляться разнообразными симптомами и маскировать АИИ, эпилепсию и другие неврологические заболевания. Так, в настоящем исследовании у части пациентов, несмотря на наличие ННС, по результатам комплексных обследований не было получено убедительных данных за поражение ЦНС, которое может привести к развитию клинических симптомов. В таких случаях эффективным для верификации причин НС оказывалась консультация врача-психиатра, а регресса жалоб удавалось достичь лишь на фоне нейролептической терапии или при приеме препаратов из группы антидепрессантов.

Развитие ННС у детей с заболеваниями системы крови обуславливает необходимость проведения всеобъемлющего обследования для верификации генеза поражения ЦНС (Рисунок 25). Целесообразно понимание особенностей течения заболеваний системы крови у детей, а также возможных осложнений,

развивающихся на различных этапах терапии. Проводимая терапия ННС часто симптоматическая, а ее объем определяется длительностью и тяжестью воздействия повреждающего фактора на ЦНС и клинической картиной (Таблица 19).

Таблица 19. Терапевтические опции неотложных неврологических состояний

ННС	Рекомендации по терапии
Токсическая энцефалопатия	Симптоматическая терапия Модификация режима ПХТ/ИСТ при возможности
Синдром задней обратимой энцефалопатии	Симптоматическая терапия Модификация режима ПХТ/ИСТ при возможности
Цереброваскулярная патология	Консервативная терапевтическая тактика Оперативное лечение
Воспалительное поражение ЦНС	Инфекционное: противомикробная терапия Иммунное: плазмаферез, ИСТ
Дисметаболическая энцефалопатия	Коррекция нутритивного статуса/электролитных нарушений, витаминотерапия
Поражение ЦНС при заболеваниях крови	Симптоматическая терапия Терапия основного заболевания
Конверсионные расстройства	Симптоматическая терапия Консультация психиатра
Другое	Симптоматическая терапия

Примечания. ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ННС – неотложные неврологические состояния, ПХТ – полихимиотерапия, ЦНС – центральная нервная система

ВЫВОДЫ

1. Самыми частыми патогенетическими вариантами ННС у детей с заболеваниями системы крови на этапах химиотерапии и ТГСК в настоящем исследовании были: токсическая энцефалопатия (31,8%), PRES (19,9%), цереброваскулярная патология (12,5%) и воспалительное поражение ЦНС (10,8%). Наиболее тяжелые ННС – внутримозговые кровоизлияния с развитием критической церебральной недостаточности или грубого очагового неврологического дефицита, которые развивались у пациентов вне ремиссии по основному заболеванию ($p < 0,05$).

2. Всем пациентам при остром развитии неврологических синдромов необходима оценка витальных функций, неврологического статуса, кислотно-основного состояния, уровня лейкоцитов и гемоглобина, функции гемостаза. Абсолютному большинству детей показано проведение нейровизуализации (КТ/МРТ ГМ) в первые 24 часа после развития ННС. Наиболее информативным методом является МРТ ГМ, особенно для PRES.

3. PRES в большинстве случаев развивается при наличии более двух из следующих факторов риска: системные глюкокортикостероиды, полихимиотерапия/иммуносупрессивная терапия, повышение АД выше 95 перцентилля, нарушение почечной функции, течение инфекционного процесса. Отмечается статистически значимая прямая корреляция между степенью тяжести PRES по шкале CTCAE 5.0 и баллами по разработанной авторской оригинальной Шкале PRES ($\rho = 0,44$, $p = 0,004$), а также между тяжестью течения синдрома по шкале CTCAE 5.0 и количеством факторов риска ($\rho = 0,3$, $p = 0,043$).

4. Терапия ННС у детей с заболеваниями системы крови является симптоматической: противосудорожная терапия, коррекция кислотно-основного статуса, гемостаза, артериальной гипертензии и нутритивная поддержка. В остром периоде ННС проводится модификация противоопухолевой или иммуносупрессивной терапии.

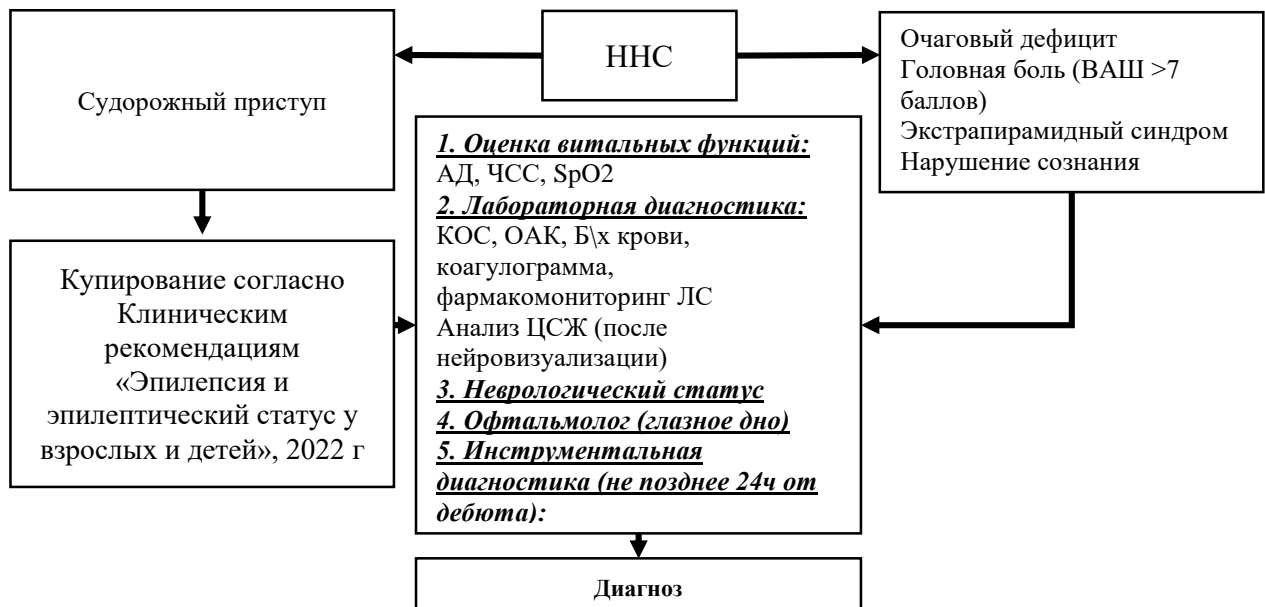
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразна разработка и проведение обучающих курсов для специалистов профильных учреждений по особенностям патогенеза и течения неврологических осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови.

2. Всем детям с ННС на этапах диагностики и терапии заболеваний системы крови рекомендовано проведение диагностического поиска по алгоритму (Рисунок 25).

3. Для оценки тяжести течения PRES рекомендовано использование специальной Шкалы PRES. Тяжесть поражения ЦНС обуславливает выбор терапевтической тактики врачом-неврологом, объем и длительность ПСТ.

4. Во всех случаях ННС следует верифицировать его генез для проведения патогенетической и симптоматической терапии, а также решения вопроса о возможной модификации лечения заболевания системы крови. При назначении противосудорожной терапии сроки ее проведения индивидуальны в зависимости от клинической картины и данных нейровизуализации и ЭЭГ. (Таблица 19).



АД – артериальное давление, Б\х крови – биохимический анализ крови, ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли, КОС – кислотно-основное состояние, ОАК – общий анализ крови, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость, ЧСС – частота сердечных сокращений

Рисунок 25 - Алгоритм диагностики генеза ННС

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	—	ангиография
АД	—	артериальное давление
АИИ	—	артериальный ишемический инсульт
Алло-ТГСК	—	аллогенная трансплантация гемопоетических стволовых клеток
БЭА	—	биоэлектрическая активность
ВАШ	—	визуальная аналоговая шкала
ВВИГ	—	внутривенный иммуноглобулин
ВСА	—	внутренняя сонная артерия
ВЧК	—	внутричерепное кровоизлияние
ГКС	—	глюкокортикостероиды
ГМ	—	головной мозг
ДВИ	—	диффузно-взвешенные изображения
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ЗНО	—	злокачественное новообразование
ЗПТ	—	заместительная почечная терапия
ИКД	—	измеряемый коэффициент диффузии
ИСТ	—	иммуносупрессивная терапия
КТ	—	компьютерная томография
ЛТ	—	лучевая терапия
МАС	—	синдром активации макрофагов
МДГКБ	—	ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
НИИ ДОиГ	—	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
ННС	—	неотложные неврологические состояния
НС	—	неврологические синдромы

ОЛЛ	—	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	—	острый миелоидный лейкоз
ОРИТ	—	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПА	—	постлучевая артериопатия
ПСТ	—	противосудорожная терапия
ПХТ	—	полихимиотерапия
ПЭП	—	противоэпилептический препарат
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РТПХ	—	реакция трансплантат против хозяина
СМП	—	спинномозговая пункция
СПС	—	синдром постлучевой сомноленции
СРБ	—	С-реактивный белок
ТГСК	—	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТЦВС	—	тромбоз церебральных венозных синусов
ФР	—	фактор риска
ЦСЖ	—	цереброспинальная жидкость
ЦНС	—	центральная нервная система
ШКГ	—	шкала комы Глазго
ЭВ	—	энцефалопатия Вернике
ЭЭГ	—	электроэнцефалография
АРА-С	—	цитарабин
BiTE	—	bispecific T cell engagers (биспецифический активатор Т клеток)
CAR-T	—	chimeric antigen receptor-T (химерный антигенный рецептор Т-клеток)
CINHV-6	—	Chromosomally Integrated - CINHV-6 (хромосомно интегрированный вирус герпеса человека 6 типа)
CRS	—	Cytokine release syndrome (синдром высвобождения цитокинов)

CTCAE 5.0	—	Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (Общие терминологические критерии нежелательных явлений, версия 5.0)
EFNS	—	European Federation of Neurological Societies (Европейская Федерация неврологических сообществ)
FLAIR	—	Fluid attenuation inversion recovery (Режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости)
HHV-6	—	Human herpesvirus 6 (Вирус герпеса человека 6 типа)
ICANS	—	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками)
MTX	—	Methotrexate (метотрексат)
NMDA	—	N-метил-D-аспартат
PEG-ASP	—	Пегилированная аспарагиназа
PRES	—	Posterior reversible encephalopathy syndrome (Синдром задней обратимой энцефалопатии)
SMART	—	Stroke-like migraine attacks after radiation therapy (инсультоподобная мигрень после лучевой терапии)
SWI	—	Susceptibility weighted imaging (режим, взвешенный по максимальной восприимчивости к компонентам распада крови)
VCR	—	Винкристин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батманова, Н. А. Применение блинатумомаба в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: особенности организации терапии, обеспечения препаратом и токсичность лечения. Обзор литературы и собственный опыт / Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8, № 4. – С.39–46.
2. Беляев, А. М. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. – СПб.: Любавич, 2017. - 352 с.
3. Бобылова, М. Ю. Электроэнцефалографические изменения и прогноз развития эпилепсии при синдроме обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ): обзор литературы / М.Ю. Бобылова, А.Ю. Захарова, С.П. Хомякова // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Т. 12, № 2. – С.43–51.
4. Бронина, Н.В. Анти-GAD-энцефалит у ребенка с бета-талассемией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Н.В. Бронина, И.О. Щедеркина, Б.М. Курманов [и др.] // Русский журнал детской неврологии. – 2023. – Т.18, № 2. – С.52–58.
5. Бронина, Н.В., Синдром задней обратимой энцефалопатии у детей с заболеваниями системы крови / Н.В. Бронина, И.О. Щедеркина, А.Ю. Полушин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т.123, № 9-2. – С.33-42.
6. Киргизов, К. И. Поздние осложнения у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы) / К.И. Киргизов // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – Т. 4, № 2. – С.29–39.
7. Киргизов, К. И. Нутритивная поддержка в детской гематологии и онкологии. Начало разговора / К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская, Е.А. Макеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3, № 2. – С.75–75.
8. Кишкурно, Е.П. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 типа, у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в

республике Беларусь / Е.П. Кишкурно, Т.В. Амвросьева, Ю.Е. Марейко, Е.В. Дивакова // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22, №3. – С.309-418.

9. Ковтун, О. П. Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей. Обзор литературы / О.П. Ковтун, В.П. Базарный, О.В. Корякина, А.Н. Абудаллаев // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 1. – С.12–17.

10. Коршунова, Е. А. Клинические и электрофизиологические аспекты метотрексатовой энцефалопатии в педиатрической практике / Е.А. Коршунова, А.Ю. Захарова, Е.А. Тихомирова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С.22–33.

11. Корякина, О.В. Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей: синдром задней обратимой энцефалопатии / О.В. Корякина, О.П. Ковтун. Л.Г. Фечина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т.20, № 5. –С.50-56.

12. Кравченко, Н. Е. Особенности динамики некоторых психопатологических синдромов, наблюдаемых у детей и подростков с онкологической патологией / Н.Е. Кравченко, О.А. Суетина // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2021. –Т. 21, № 4. – С.4–10.

13. Кравченко, Н. Е. Психические расстройства в онкопедиатрической практике, их диагностика и терапия / Н.Е. Кравченко, О.А. Суетина // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2021. – Т. 21, № 3. – С.47–52.

14. Лепик, К. В. Ингибитор иммунных контрольных точек в качестве терапии спасения у пациента с рефрактерным течением первичной лимфомы центральной нервной системы / К.В. Лепик, Е.В. Полушин, Е.В. Кондакова // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С.294–297.

15. Мачнева, Е. Б. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики / Е.Б. Мачнева, В.Ю. Панарина, Т.З. Алиев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7, № 2. – С.94–111.

16. Мухин, К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Международной противоэпилептической лиги по классификации и дефиниции

эпилептических синдромов от 2021 г. / К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, В.С. Какаулина, М.Ю. Бобылова // Русский журнал детской неврологии. – 2022. – Т.17, № 1. – С.86–95

17. Натрусова, Н. В. Дифференциальная диагностика лейкопатий у детей с онкологическими заболеваниями / Н.В. Натрусова, И.О. Щедеркина, Е.В. Селиверстова // Детская и подростковая реабилитация. – 2019. – Т. 4, № 40. – С.43–44.

18. Натрусова, Н. В. Лейкопатия с инсультоподобным течением у детей с острым лимфобластным лейкозом / Н.В. Натрусова, И.О. Щедеркина, Е.В. Селиверстова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8, № 1. – С.14–22.

19. Румянцев, А. Г. Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей / А.Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С.62–74.

20. Сердюк, О.А. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии у детей с онкогематологическими заболеваниями / О.А. Сердюк, Е.А. Политова, Г.В. Терещенко // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2018. – Т.55, № 1. – С.54-65.

21. Скиба, Я. Б. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Я.Б. Скиба, А.Ю. Полушин, М.Ю. Прокудин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т. 13, № 1. – С.65–82.

22. Суетина, О. А. Особенности психогений у подростков с онкологическими заболеваниями на начальном этапе противоопухолевого лечения / О.А. Суетина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – № 1 (90). – С.31–37.

23. Хомякова, С. В. Синдром задней обратимой энцефалопатии у пациента с острым миелобластным лейкозом / С.В. Хомякова, Г.В. Терещенко // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С.81–82.

24. Щедеркина, И. О. Алгоритм обследования детей с острым нарушением мозгового кровообращения: диагностика и выявление ведущих этиологических факторов / И.О. Щедеркина, А.Е. Кессель, Е.В. Кузьмина // *Московская медицина*. – 2020. – Т. 6, № 40. – С.96.

25. Щедеркина, И. О. Инсульт и цереброваскулярная патология у детей и подростков: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 448 с.

26. Щедеркина, И. О. Эпилепсия при лимфопролиферативном синдроме у детей / И.О. Щедеркина, О.А. Тиганова, И.Е. Колтунов, Н.В. Натрусова, К.Л. Кондратчик // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2018. – Т. 10, № 2. – С.83–94.

27. Щугарева, Л.М. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей / Л.М. Щугарева, А.С. Иова, О.В. Иванова [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2014. – Т. 8, № 4. – С.60–68.

28. Allen, U. D. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice / U. D. Allen, J. K. Preiksaitis // *Clinical Transplantation*. – 2019. – Vol. 33, N 9. – P.e13652.

29. Anastasopoulou, S. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease / S. Anastasopoulou, M.A. Eriksson, M. Heyman et al. // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2019. – Vol. 66, N 5. – P.e27594.

30. Aradillas, E. Methotrexate-induced posterior reversible encephalopathy syndrome / E. Aradillas, R. Arora, J. Gasperino // *J Clin Pharm Ther*. – 2011. – Vol. 36, N 4. – P.529-536.

31. Armstrong, C. Neurological complications of pediatric cancer / C. Armstrong, L.R. Sun // *Cancer and Metastasis Reviews*. – 2020. – . Vol. 39. N 1. - P. 3–23.

32. Aspesberro, F. Acute central nervous system complications in pediatric hematopoietic stem cell patients / F. Aspesberro, L. Milewski, T. Brogan // *Journal of Pediatric Intensive Care*. – 2015. – Vol. 03, N 03. – P.169–181.

33. Ayalon, I. A Case of Methotrexate Neurotoxicity Presented as Status Epilepticus, Encephalopathy, and High Fever / I. Ayalon, S. Friedman, Y. Binenbaum et al. // *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. – 2019. – Vol. 7. – P.23–24.
34. Baldo, F. Severe Lactic Acidosis Caused by Thiamine Deficiency in a Child with Relapsing Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report / F. Baldo, E. Drago, D. Nisticò et al. // *Children (Basel)*. – 2023. – Vol. 26, N 10. – P.1602.
35. Barlow-Krelina, E. Consistent Physical Activity and Future Neurocognitive Problems in Adult Survivors of Childhood Cancers: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study / E. Barlow-Krelina, Y. Chen, Y. Yasui, et al. // *J Clin Oncol*. – 2020. – Vol. 38, N 18. – P.2041-2052.
36. Barradas, P. Wernicke encephalopathy in a patient with Burkitt lymphoma with typical and atypical findings on MRI / P. Barradas, A.S. Esteireiro, S. Carvalho, et al. // *BMJ case reports*. – 2021. – Vol.14, N 2. – P.e239392.
37. Bartynski, W.S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema / W.S. Bartynski // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2008. – Vol. 29, N 6. – P.1043-1049.
38. Bhojwani, D. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia / D. Bhojwani, N. D. Sabin, D. Pei et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32, N 9. – P.949–959.
39. Bilir, Ö.A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Childhood Hematological/Oncological Diseases: Multicenter Results / Ö.A. Bilir, G. Dikme, B. Malbora et al. // *J Pediatr Hematol Oncol*. – 2021. – Vol. 43, N 4. – P.e462-e465.
40. Bleggi-Torres, L. F. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: An autopsy study of 180 cases / L.F. Bleggi-Torres, B.C. de Medeiros, B. Werner et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2000. – Vol. 25, N 3. – P.301–307.
41. Bowers, D. C. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: A report from the childhood cancer survivor study / D. C. Bowers, Y. Liu, W. Leisenring et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24, N 33. – P.5277–5282.

42. Brinksma, A. Eating and feeding problems in children with cancer: Prevalence, related factors, and consequences / A. Brinksma, E. Sulkers, I. IJpma et al. // *Clinical Nutrition*. – 2020. – Vol. 39, N 10. – P.3072–3079.

43. Campbell, J. M. Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / J. M. Campbell, E. Bateman, M. D. Stephenson et al. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2016. – Vol. 78, N 1. - P. 27–39.

44. Caruso, V. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients / V. Caruso, L. Iacoviello, A. di Castelnuovo et al. // *Blood*. – 2006. – Vol. 108, N 7. – P.2216–2222.

45. Chan, W.Y.K. Haploidentical Transplant Achieves Long-Term Remission in Relapsed Refractory Leukemia With Fludarabine-Induced Neurotoxicity Complication / W.Y.K. Chan, W.L. Yeung, W.S.N. Shelia et al. // *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. – 2023. – Vol. 21, N 3. – P.279-285.

46. Chen, Z. Immune system activation in the pathogenesis of posterior reversible encephalopathy syndrome / Z. Chen, G. Q. Shen, A. Lerner, B. Gao B // *Brain Research Bulletin*. – 2017. – Vol. 131. – P.93–99.

47. Choi, E.Y. Association between malignancy and non-alcoholic Wernicke's encephalopathy: a case report and literature review / E.Y. Choi, W.A. Gomes M. Jr. Haigentz, J.J. Graber // *Neurooncol Pract*. – 2016. – Vol. 3. – P.196-207.

48. Çifçi Sunamak, E. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: Experience of a single center using BFM protocols / E. Çifçi Sunamak, N. Özdemir, T. Celkan // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2019. – Vol. 66, N 6. – P.e27711.

49. Cordelli, D.M. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in infants and young children / D.M.Cordelli, C. Marra, L. Ciampoli et al. // *Eur J Paediatr Neurol*. – 2021. – Vol. 30. – P.128-133.

50. Crombe, A. Extensive acute toxic leukoencephalopathy induced by Fludarabine: Two months follow-up on brain MRI / A. Crombe, N. Alberti, M. Gilles et al. // *Journal of Neuroradiology*. – 2015. – Vol. 42, N 2. – P.127–130.

51. Derissen, E.J.B. Intracellular Pharmacokinetics of Pyrimidine Analogues used in Oncology and the Correlation with Drug Action / E.J.B. Derissen, J.H. Beijnen // *Clin Pharmacokinet*. – 2020. – Vol. 59, N 12. – P.1521-1550.

52. Ding, X. Ocular toxicity of fludarabine: A purine analog / X. Ding, A. A. Herzlich, R. Bishop et al. // *Expert Review of Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 3, N 1. – P.97–109.

53. Dohgu, S. Autocrine and paracrine up-regulation of blood-brain barrier function by plasminogen activator inhibitor-1 / S. Dohgu, F. Takata, J. Matsumoto et al. // *Microvasc Res*. – 2011. – Vol. 81, N 1. – P.103-107.

54. Dotson, J. L. Successful treatment of cytarabine-related neurotoxicity with corticosteroids, a case series / J. L. Dotson, M. O. Jamil // *International Journal of Hematology*. – 2018. – Vol. 108, N 5. – P.554–557.

55. Dunsmore, K.P. Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia / K.P. Dunsmore, S.S. Winter, M. Devidas et al. // *J. Clin. Oncol*. – 2020. – Vol. 38. – P.3282–3293.

56. Fan, E. P. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy: A misnomer? / E. P. Fan, G. Heiber, E. E. Gerard, S. Schuele // *Epilepsia*. – 2018. – Vol. 59, N 1. – P.259–268.

57. Freitas-Martinez, A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies / A. Freitas-Martinez, N. Santana, S. Arias-Santiago, A. Viera // *Actas dermo-sifiliograficas*. – 2021. – Vol. 112, N 1. – P.90–92.

58. Gabriel, M. Review of Acute and Long-Term Neurological Complications Following Haematopoietic Stem Cell Transplant for Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia / M. Gabriel, B.A.W. Hoeben, H.H. Uhlving et al. // *Front Pediatr*. – 2021. – Vol. 9. – P.774853.

59. Galvin, R. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy / R. Galvin, G. Bråthen, A. Ivashynka et al. // *European Journal of Neurology*. – 2010. – Vol. 17, N 12. – P.1408–1418.

60. Gastelum, E. Rates and characteristics of radiographically detected intracerebral cavernous malformations after cranial radiation therapy in pediatric cancer patients / E. Gastelum, K. Sear, N. Hills et al. // *Journal of Child Neurology*. – 2015. – Vol. 30, N 7. – P.842–849.

61. Ghali, M.G.Z., Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management / M.G.Z. Ghali, J. Davanzo, M. Leo, E. Rizk // *Leuk Lymphoma*. – 2019. – Vol. 60, N 10. – P.2365-2372.

62. Hashem, H. Hyperleukocytosis-induced stroke and tonsillar herniation: Case report / H. Hashem, B.A. Muhsen // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2021. – Vol. 70. – P.102776.

63. Hinchey, J. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome / J. Hinchey, C. Chaves, B. Appignani et al. // *N Engl J Med*. – 1996. – Vol. 334, N 8. – P.494–500.

64. Inoue, A. Imaging findings of vitamin deficiencies: are they forgotten diseases? / A. Inoue, K. Itabashi, T. Iwai et al. // *BJR Open*. – 2021. – Vol. 3, N 1. –P.20210011.

65. Ishizaki, T. Cyclic AMP induces phosphorylation of claudin-5 immunoprecipitates and expression of claudin-5 gene in blood-brain-barrier endothelial cells via protein kinase A-dependent and -independent pathways / T. Ishizaki, H. Chiba, T. Kojima et al. // *Exp Cell Res*. – 2003. – Vol. 290, N 2. – P.275-288.

66. Jeelani, H. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Organ Transplantation / H. Jeelani, A. Sharma, A.M. Halawa // *Exp Clin Transplant*. – 2022. – Vol. 20, N 7. – P.642-648.

67. Jeha, S. Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16 / S. Jeha, D. Pei, J. Choi et al. // *J Clin Oncol*. – 2019. – Vol. 37, N 35. – P.3377-3391.

68. June, C. H. Chimeric Antigen Receptor Therapy / C. H. June, M. Sadelain // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379, N 1. – P.64–73.

69. Jung, S. Fatal late-onset CAR T-cell–mediated encephalitis after axicabtagene-ciloleucel in a patient with large B-cell lymphoma / S. Jung, J. Greiner, S. von Harsdorf et al. // *Blood Advances*. – 2021. – Vol. 5, N 19. – P.3789–3793.

70. 55. Kaito, Y. Central Nervous System-related Graft-versus-host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Y. Kaito, S. Yui, K. Inai et al. // *Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 60, N 20. – P.3299–3304.

71. 49 Kelkar, A. H. Long-term health outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / A.H. Kelkar, J.H. Antin, R.M. Shapiro // *Frontiers in oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P.1175794.

72. 57. Kersten, P. The use of the Visual Analogue Scale (VAS) in rehabilitation outcomes / P. Kersten, A.A. Küçükdeveci, A. Tennant // *Journal of rehabilitation medicine*. – 2012. – Vol. 44, N 7. – P.609–610.

73. Kiermasz, A. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with malignancies - a single-center retrospective study / A. Kiermasz, M. Zapała, B. Zwiernik et al. // *Front Neurol*. – 2023. – Vol. 14. – P.1261075.

74. Koksel, Y. Potentially reversible and recognizable acute encephalopathic syndromes: Disease categorization and mri appearances / Y. Koksel, A.M. McKinney // *American Journal of Neuroradiology*. – 2020. – Vol. 41, N 8. – P.1328–1338.

75. Kohnke, S. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy / S. Kohnke, C.L. Meek // *Ann Clin Biochem*. – 2021. – Vol. 58, N 1. – P.38-46.

76. Lallas, M. Wernicke encephalopathy in children and adolescents / M. Lallas, J. Desai // *World J Pediatr*. – 2014. – Vol. 10, N 4. – P.293-298.

77. Lauer, M. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of central nervous system involvement in children with acute lymphoblastic leukemia / M. Lauer, E. Kernen, D. Schwabe et al. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2020. – Vol. 67, N 10. –P.e28294.

78. Lee, D. W. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells / D. W. Lee, B. D. Santomasso, F. L. Locke et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2019. – Vol. 25, N 4. – P.625–638.

79. Lee, M. S. Clinical and imaging features of fludarabine neurotoxicity / M. S. Lee, A. M. McKinney, J. R. Brace, K. Santacruz // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 30, N 1. – P.37–41.

80. Lenfant, C. Cytarabine-Induced Encephalitis / C. Lenfant, N. Greiner, T. Duprez // *J Belg Soc Radiol*. – 2021. – Vol. 105, N 1. – P.46.

81. Lowe, K.L. Fludarabine and neurotoxicity in engineered T-cell therapy / K. L. Lowe, C. L. Mackall, E. Norry // *Gene Ther*. – 2018. – Vol. 25, N 3. – P.176-191.

82. Martin, P. R. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease / P. R. Martin, C. K. Singleton, S. Hiller-Sturmhöfel // *Alcohol Research and Health*. – 2003. – Vol. 27, N 2. – P.134–142.

83. Martinelli, G. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: Results from a phase II, single-arm, multicenter study / G. Martinelli, N. Boissel, P. Chevallier et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35, N 16. – P.1795–1802.

84. Masetti, R. PRES in children undergoing hematopoietic stem cell or solid organ transplantation / R. Masetti, D.M. Cordelli, D. Zama et al. // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135, N 5. – P.890–901.

85. Min, G.J. A case of central nervous system graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation / G.J. Min, S. Park, S.S. Park et al. // *Int J Hematol*. – 2019. – Vol. 110, N 5. – P.635-639.

86. Muriel, A. C. Risk factors for steroid-induced affective disorder in children with leukemia / A. C. Muriel, D. E. Burgers, A. N. Treyball et al. // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2021. – Vol. 68, N 5. – P.e28847.

87. Musioł, K. PRES in the course of hemato-oncological treatment in children / K. Musioł, S. Waz, M. Boroń et al. // *Childs Nerv Syst*. – 2018. – Vol. 34, N 4. – P.691-699.

88. Nakamura, Z.M. A randomized double-blind placebo-controlled trial of intravenous thiamine for prevention of delirium following allogeneic hematopoietic stem

cell transplantation / Z.M. Nakamura, A.M. Deal, E.M. Park et al. // *Journal of psychosomatic research*. – 2021. Vol.146. – P.110503.

89. Navi, B. B. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer / B. B. Navi, J. S. Reichman, D. Berlin et al. // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, N 6. – P.494–501.

90. Neelapu, S. S. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy / S. S. Neelapu // *Hematological Oncology*. – 2019. – Vol. 37, N S1. – P.48–52.

91. Noje, C. Hemorrhagic and ischemic stroke in children with cancer / C. Noje, K. Cohen, L.C. Jordan // *Pediatric Neurology*. – 2013. – Vol. 49, N 4. – P.237–242.

92. Ogata, M. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / M. Ogata, K. Oshima, T. Ikebe et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2017. – Vol. 52, N 11. – P.1563–1570.

93. Ota, Y. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings / Y. Ota, A.A. Capizzano, T. Moritani et al. // *Jpn J Radiol*. – 2020. – Vol. 9. – P.809-820.

94. Paolucci, A. Giant intracranial aneurysm following radiation therapy: literature review with a novel case discussion / A. Paolucci, L. Schisano, M. Pluderi et al. // *Acta Biomed*. – 2020. – Vol.91, N 10-S. – P.e2020005.

95. Parasher, A. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): presentation, diagnosis and treatment / A. Parasher, R. Jhamb // *Postgrad Med J*. – 2020. – Vol. 96, N 1140. – P.623-628.

96. Park, J. H. SMART syndrome with cerebral angiographic abnormalities - A case report / J. H. Park, M. S. Park, G. M. Kim // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2017. – Vol. 381. – P.147–149.

97. Paul, S. Central Nervous System Involvement in Adults with Acute Leukemia: Diagnosis, Prevention, and Management / S. Paul, N.J. Short // *Curr Oncol Rep*. – 2022. – Vol. 24, N 4. – P.427-436.

98. Pérez-Dueñas, B. Reversible lactic acidosis in a newborn with thiamine transporter-2 deficiency / B. Pérez-Dueñas, M. Serrano, M. Rebollo et al. // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131, N 5. – P.e1670–e1675.

99. Quasthoff, S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy / S. Quasthoff, H. P. Hartung // *J Neurol*. – 2002. – Vol. 249, N 1. P.9-17.

100. Ragoonanan, D. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer / D. Ragoonanan, S. J. Khazal, H. Abdel-Azim et al. // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 18, N 7. – P.435–453.

101. Ramalingam, R. Evaluation of cytogenetic and molecular markers with MTX-mediated toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients / R. Ramalingam, H. Kaur, J.X. Scott et al. // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2022. – Vol. 89, N 3. – P.393-400.

102. Ramsey, L.B. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance / L.B. Ramsey, F.M. Balis, M.M. O'Brien et al. // *Oncologist*. – 2018. – Vol. 23, N 1. – P.52-61.

103. Rao, H.R. Malnutrition in a child with T-cell ALL leading to superior mesenteric artery syndrome and Wernicke's encephalopathy / H.R. Rao, M.A. Barron, A. Biswas et al. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2022. – Vol. 69, N 9. – P.e29651.

104. Ricci, Z. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Classification in Adults and Children / Z. Ricci, S. Romagnoli // *Contrib Nephrol*. – 2018. – Vol. 193. – P.1-12.

105. Rodriguez, V. Thrombosis Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Risk Factors, Management, and Prevention: Is There Any Role for Pharmacologic Prophylaxis? / V. Rodriguez // *Front Pediatr*. – 2022. – Vol. 10, N 10. – P.828702.

106. Roth, P. Neurological complications of cancer immunotherapy / P. Roth, S. Winklhofer, A. M. S. Müller et al. // *Cancer Treatment Reviews*. – 2021. – Vol. 97. – P.102189.

107. Santangelo A. The Clinical Impact of Methotrexate-Induced Stroke-Like Neurotoxicity in Paediatric Departments: An Italian Multi-Centre Case-Series / A. Santangelo, E. Bartolini, G. Nuzzi et al. // *Front Neurol.* – 2022. – Vol. 10, N 13. – P.920214.

108. Schmidt-Hieber, M. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) / M. Schmidt-Hieber, G. Silling, E. Schalk et al. // *Annals of Oncology.* – 2016. – Vol. 27, N 7. – P.1207–1225.

109. Schmiegelow, K. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus / K. Schmiegelow, A. Attarbaschi, S. Barzilai et al. // *The Lancet Oncology.* – 2016. – Vol. 17, N 6. – P.e231–e239.

110. Schwartz, G.J. New equations to estimate GFR in children with CKD / G.J. Schwartz, A. Muñoz, M.F. Schneider et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, N 3. P.629-637.

111. Shankar, J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review / J. Shankar, J. Banfield // *Canadian Association of Radiologists Journal.* – 2017. – Vol. 68, N 2. – P.147–153.

112. Sommers, K.R. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Incidence and Clinical Characteristics in Children With Cancer / K.R. Sommers, J. Skiles, B. Leland, C.M. Rowan // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2022. – Vol. 44, N 2. – P.54-59.

113. Stock, W. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel / W. Stock, D. Douer, D.J. DeAngelo et al. // *Leuk Lymphoma.* – 2011. – Vol. 52, N 12. – P.2237-2253.

114. Stone, J. B. Cancer-treatment-induced neurotoxicity-focus on newer treatments / J. B. Stone, L. M. DeAngelis // *Nature Reviews Clinical Oncology.* – 2016. – Vol. 13, N 2. – P.92–105.

115. Strenger, V. Intracerebral cavernous hemangioma after cranial irradiation in childhood: Incidence and risk factors / V. Strenger, P. Sovinz, H. Lackner et al. // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2008. – Vol. 184, N 5. – P.276–280.
116. Sun, L. R. Neurological Complications of the Treatment of Pediatric Neoplastic Disorders / L. R. Sun, S. Cooper // *Pediatric Neurology*. – 2018. – Vol. 85. – P.33–42.
117. Sun, L. R. Cancer and Tumor-Associated Childhood Stroke: Results From the International Pediatric Stroke Study / L.R. Sun, A. Linds, M. Sharma et al. // *Pediatric Neurology*. – 2020. – Vol. 111. – P.59–65.
118. Taylor, Z. L. Systematic review of pharmacogenetic factors that influence high-dose methotrexate pharmacokinetics in pediatric malignancies/ Z. L. Taylor, J. Vang, E. Lopez-Lopez et al. // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, N 11. – P.2837.
119. Teasdale G. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale / G. Teasdale, B. Jennett // *The Lancet*. – 1974. – Vol. 304. – P.81–84.
120. Threlkeld, Z. D. Neuro-Oncologic Emergencies / Z.D. Threlkeld, B.J. Scott // *Neurologic Clinics*. – 2021. – Vol. 39. N 2. - P. 545–563.
121. Tibussek, D., Natesirinilkul R., Sun L. R., et al. Severe cerebral vasospasm and childhood arterial ischemic stroke after intrathecal cytarabine / D. Tibussek, R. Natesirinilkul, L.R. Sun et al. // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 137, N 2. – P.e20152143.
122. Torvik, A. Two types of brain lesions in Wernicke's encephalopathy / A. Torvik // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 1985. – Vol. 11, N 3. – P.179–190.
123. Vinnakota, J. M. Acute Graft-Versus-Host Disease, Infections, Vascular Events and Drug Toxicities Affecting the Central Nervous System / J. M. Vinnakota, R. Zeiser // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P.748019.
124. Vogelsang, G. B. Chronic graft versus host disease / G. B. Vogelsang, M. A. Higman // *British Journal of Haematology*. – 2004. – Vol. 125, N 4. – P.435–454.
125. Wai, K. Reversible hemispheric hypoperfusion in two cases of SMART syndrome / K. Wai, A. Balabanski, N. Chia, T. Kleinig // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2017. – Vol. 43. – P.146–148.

126. Ward, K. N. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation / K. N. Ward, J. A. Hill, P. Hubacek et al. // *Haematologica*. – 2019. – Vol. 104, N 11. – P.2155–2163.

127. Watanabe, K. Characteristics of methotrexate-induced stroke-like neurotoxicity / K. Watanabe, Y. Arakawa, E. Oguma et al. // *International Journal of Hematology*. – 2018. – Vol. 108, N 6. – P.630–636.

128. Weaver, L. Neurological Complications of Childhood Cancer / L. Weaver, A. Samkari // *Seminars in Pediatric Neurology*. – 2017. – Vol. 24, N 1. – P.60–69.

129. Wernicke C. *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studirende*. 2th ed. - Kassel: Fischer Verlag, 1881. – 242 p.

130. Winter, S.F. Fatal neurotoxicity after chimeric antigen receptor T-cell therapy: An unexpected case of fludarabine-associated progressive leukoencephalopathy / S.F. Winter, M. Martinez-Lage, N.F. Clement // *European journal of cancer*. – 2021. – Vol.144. – P.178-181.

131. Yardeni, M. Trajectories and risk factors for anxiety and depression in children and adolescents with cancer: A 1-year follow-up / M. Yardeni, G. Abebe Campino, I. Hasson-Ohayon et al. // *Cancer Medicine*. – 2021. – Vol. 10, N 16. – P.5653–5660.

132. Zadeh, C. Stroke in Middle Eastern children with cancer: prevalence and risk factors / C. Zadeh, N. AlArab, S. Muwakkit et al. // *BMC Neurology*. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P.31.

133. Zaidman, I. Neurological complications following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors and outcome / I. Zaidman, T. Shaziri, D. Averbuch et al. // *Front Pediatr*. – 2022. – Vol. 10. – P.1064038.

134. Zeiser, R. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy / R. Zeiser, B.R. Blazar // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, N 22. – P.2167–2179.

135. Zuckerman, T. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia / T. Zuckerman, C. Ganzel, M.S. Tallman, J.M. Rowe // Blood. – 2012. – Vol. 120, N 10. – P.1993–2002.