

На правах рукописи

БРОНИНА НАТАЛЬЯ ВИТАЛЬЕВНА

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

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Научные руководители:

кандидат медицинских наук

ЩЕДЕРКИНА Инна Олеговна

заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук, профессор

ВЛАСОВ Павел Николаевич

Официальные оппоненты:

БЕЛОУСОВА Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обособленное структурное подразделение - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева, отдел психоневрологии и эпилептологии, заведующая отделом

ПАНТЕЛЕЕВА Маргарита Владимировна – доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, неврологическое отделение, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 16 » октября 2024 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.08, созданного на базе ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, стр. 7. (помещение кафедры истории медицины).

Почтовый адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10, стр. 2) и на сайте <https://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.016.08,
кандидат медицинских наук, доцент

ХОХЛОВА Татьяна Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности 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) (Румянцев А. Г., 2017, Jeha S., 2019). 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) (Ковтун О.П., 2020, Armstrong C., 2020).

Верификация генеза неврологических симптомов представляет собой трудности для онкологов, гематологов и неврологов в связи с влиянием различных патогенетических механизмов, многокомпонентной терапии, неспецифичной клинической картины и жалоб у детей, особенно раннего возраста. К неврологическим синдромам (НС) у детей с заболеваниями системы крови, которые наиболее часто являются причиной экстренной консультации невролога, относятся нарушение уровня сознания, головная боль, очаговый неврологический дефицит, судороги и экстрапирамидный синдром (Натурсова Н. В., 2021, Скиба Я. Б., 2021, Щедеркина И. О., 2018, Weaver L., 2017). Острое развитие НС и их возможный жизнеугрожающий характер, определяют необходимость экстренных диагностических и лечебных мероприятий. К неотложным неврологическим состояниям (ННС) у детей с заболеваниями системы крови относятся токсическая и дисметаболическая энцефалопатии, синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome), воспалительное поражение ЦНС, в том числе иммунное, цереброваскулярная патология. Для верификации патогенетического варианта 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. Соответственно диагностика ННС требует системного анализа причин и создания структурированного подхода к постановке диагноза и лечению сопутствующих неврологических проявлений 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.

Теоретическая и практическая значимость

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

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. Внутричерепные 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 (ГКС), ПХТ/иммуносупрессивная терапия (ИСТ), повышение артериального давления (АД) выше 95 перцентиля, нарушение почечной функции и течение инфекционного процесса.
4. Тяжесть течения PRES определяется объемом поражения головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием оригинальной авторской шкалы PRES.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Результаты диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки); пунктам 3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 19 и 20 направлений исследования.

Связь работы с научными программами, планами

Диссертационное исследование выполнено по проблеме совершенствования оказания помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями и входит в план НИР ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Тема диссертационного исследования рекомендована к выполнению и утверждена на заседании Ученого Совета ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (протокол №7 от 30 ноября 2018 г.). Клинические исследования в рамках диссертационной работы одобрены этическим комитетом (протокол №180-1 Локального Этического Комитета ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» от 22.12.2022).

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.

Степень достоверности 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 $p \leq 0,05$.

Апробация результатов исследования

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).

Материалы диссертации были представлены на

Российских и зарубежных конгрессах и конференциях: Балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2019-2023гг.), Межрегиональной научно-практической конференции неврологов (Санкт-Петербург, 2021, 2022 г.), Международном симпозиуме памяти Р. М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2023 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Неврология в онкологии. Мультидисциплинарный подход к проблеме» (Санкт-Петербург, 2023 г.), конгрессах Европейского общества детской неврологии (Афины, 2019 г., Глазго, 2022 г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано **10** статей и тезисов, из них **3** - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. 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).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в лечебную 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 ДГКБ ДЗМ» (главный врач – к.м.н. Горев В.В.), а также в учебный процесс кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (директор – д.м.н. Солодов А.А.).

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.

МАТЕРИАЛЫ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии отбора и процедура сбора данных

На базах отделений Центра детской онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 01.12.2017 по 31.12.2022 было проанализировано 176 случаев развития ННС у 125 пациентов с заболеваниями системы крови.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Детский возраст (от 0 до 17 лет 11 мес 29 дней).
2. Установленный на момент развития ННС 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;
 - 4) остро развившийся очаговый неврологический дефицит;
 - 5) головная боль интенсивностью более 7 баллов по визуальной аналоговой шкале.
4. Терапия 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.

Во всех случаях ННС у пациентов, включенных в исследование, проводился анализ клинических, лабораторных и ассоциированных с лечением параметров. Трактовка ННС производилась по совокупности клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования. Отдельно проанализированы следующие ФР у пациентов с PRES: терапия ГКС; внутривенная/интратекальная химиотерапия или ИСТ; повышение АД выше 95 перцентиля, а также длительность его персистирования до неврологических проявлений; нарушение почечной функции; течение инфекционного процесса. Токсичность ПХТ в

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

Статистическая обработка данных

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. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал. Для описания количественных данных использовались абсолютные значения признака и проценты, для описания количественных непрерывных данных – медиана и среднее арифметическое с указанием разброса и среднестатистического отклонения. Для корреляционного анализа ранговых значений применялся метод Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Характеристика пациентов

В анализ включены 176 случаев развития ННС у 125 пациентов. У 89 детей (71,2%) ННС регистрировалось однократно, повторные эпизоды (от двух до четырех) - у 36 пациентов (28,8%). Распределение пациентов по полу без значимых различий - 55 девочек (44 %) и 70 мальчиков (56%), средний возраст детей на момент ННС составил 8,9 лет \pm 5,0 (от 3 месяцев до 17,8 лет), медиана – 9 лет. Распределение пациентов по нозологиями: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 83 ребенка, с острый миелоидный лейкоз – 16 детей, с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ) – один мальчик, с неходжкинской лимфомой (НХЛ) – 18 детей, 6 детей – с бета-талассемией, одна девочка с гистиоцитозом из клеток Лангерганса.

Все случаи ННС были распределены по группам, исходя из ведущего патогенетического варианта поражения ЦНС (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение ННС по патогенетическим вариантам

Генез ННС	Количество наблюдений	
	N=176	100%
Токсическая энцефалопатия	56	31,8
Синдром задней обратимой энцефалопатии	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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Токсические энцефалопатии

При оценке 176 случаев ННС критериям токсической энцефалопатии соответствовали 56 наблюдений (31,8%), которые отмечены 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. ННС развивались в срок от 0 до 1564 дней после начала терапии основного заболевания, медиана – 207,5 дней. Распределение степени тяжести токсической энцефалопатии по критериям СТСАЕ 5.0 представлено на рисунке 1.

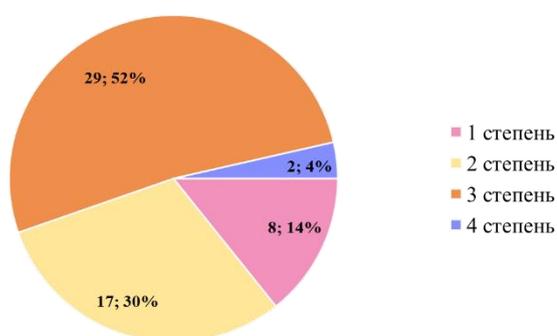


Рисунок 1 - Распределение пациентов с токсической энцефалопатией по степени тяжести в соответствии со шкалой СТСАЕ 5.0

В клинической картине у пациентов с токсической энцефалопатией достоверно более часто отмечался судорожный синдром ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Симптомы/синдромы у пациентов с токсической энцефалопатией

Симптомы/синдромы		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

Токсическая энцефалопатия явилась причиной развития ННС в 4 из 6 (66,7%) случаев в раннем посттрансплантационном периоде, в двух из шести (33,3%) – в позднем. Медиана

развития ННС +73 сутки после ТГСК. Характеристика эпизодов токсической энцефалопатии, развившейся у пациентов после ТГСК представлена в Таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика эпизодов токсической энцефалопатии у пациентов после ТГСК

№	Вторая ТГСК	Особенности ТГСК	День от ТГСК	ГКС	Базовая ИСТ	Виремия	Вероятная причина ННС
1	Да	CAR-T, Флударабин*	+34	+	Такролимус	-	Флударабин
2	Нет		+205	-	-	-	ВВИГ
3	Нет		+95	+	Такролимус	-	Такролимус
4	Да	TCRab/CD19 деплеция	+22	-	-	ЦМВ	Фоскарнет
5	Да		+47	+	Сиролимус Такролимус Руксолитиниб	ЦМВ	Смешанная
6	Нет		+313	-	-	-	ВВИГ

Примечания. ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ГКС – глюкокортикостероиды, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ННС – неотложные неврологические состояния, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ЦМВ – цитомегаловирус, CAR-T - chimeric antigen receptor-T – химерный антигенный рецептор T-клеток, TCRab/CD19 деплеция – метод обработки трансплантата с удалением T и B клеток, - флударабин, который может быть ассоциирован с тяжелой посттрансплантационной лейкоэнцефалопатией.*

В группе пациентов, находившихся на этапе ПХТ, у одного ребенка диагностирована цитарабин-ассоциированная энцефалопатия, у 26 детей – энцефалопатия, связанная с терапией метотрексатом. Самой частой причиной развития токсической энцефалопатии у пациентов в нашем исследовании явилась терапия метотрексатом – 49 эпизодов из 56 (87,5%). Отмечалось 5 случаев (10,2%) острой, 7 эпизодов (14,3%) подострой и 37 наблюдений (75,5%) хронической метотрексат-ассоциированной энцефалопатии.

Случаев гибели пациентов от токсической энцефалопатии не отмечено. У 6 пациентов был выставлен диагноз симптоматическая (структурная) эпилепсия, у 3 из них – фармакорезистентное течение на фоне терапии основного заболевания. Однако, после окончания лечения основного заболевания у 5 детей из 6 (83,3%) была достигнута медикаментозная ремиссия.

Дисметаболические энцефалопатии

ННС, обусловленные дисметаболическими изменениями, были диагностированы в 16 случаях из 176 (9,1%) у 15 пациентов. Из них у 7 детей отмечались клинико-радиологические признаки энцефалопатии Вернике. У 2 пациентов – тяжелые гипогликемические состояния с развитием судорог и синдрома цитотоксического отека мозолистого тела, в 3 случаях – гипонатриемические судороги, в 2 случаях – сочетание гипонатриемических и гипокальциемических изменений по данным анализа крови. У одного ребенка с острыми симптоматическими судорогами, без электролитных нарушений в анализе крови, при проведении МРТ ГМ визуализированы признаки миелолиза в Варолиевом мосту.

Энцефалопатия Вернике диагностирована у 7 детей (2 девочки, 5 мальчиков). Средний возраст $10,6 \pm 5,5$ лет. Шесть детей были на этапе ПХТ, один после ТГСК. У всех детей была диагностирована гастроинтестинальная токсичность II-IV степени тяжести согласно СТСАЕ 5.0. У одного ребенка так же зафиксировано поражение поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки в рамках НХЛ. 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 от 11 до 77 дней перед развитием энцефалопатии Вернике. Уровень тиамин плазмы крови определялся у 2 детей из 7 - снижения не зафиксировано (не является критерием диагноза согласно рекомендациям Европейской Федерации Неврологических Сообществ). МРТ ГМ выполнялось всем пациентам в течение первых суток после развития ННС. Во всех случаях выявлены изменения, характерные для энцефалопатии Вернике.

Во всех случаях энцефалопатии Вернике 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 тиамином 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.

Воспалительное поражение ЦНС

Было диагностировано 19 эпизодов воспалительного поражения ЦНС у 14 детей - 14 случаев развились после ТГСК, 3 - на фоне иммунотерапии (ИТ), 2 - после ПХТ.

Из 14 случаев воспалительного поражения ГМ после ТГСК в 10 диагностирован вирусный энцефалит, в 1 – грибковый абсцесс, в 3 – иммунный процесс в ЦНС. Сроки развития ННС варьировали от +16 до +677 дня после ТГСК (медиана +69 сутки).

В дебюте случаев инфекционного поражения ЦНС у пациентов после ТГСК в пяти случаях отмечались острые симптоматические судороги: у 3 детей – IV степени тяжести, у 2 детей – III степени тяжести согласно шкале СТСАЕ 5.0. В 4 случаях зафиксировано снижение уровня сознания: у 1 ребенка – кома I степени (8 баллов по шкале комы Глазго), в 2 случаях до сопора (9 и 10 баллов по шкале комы Глазго), в 1 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 2 случаях патологических изменений обнаружено не было, у 1 ребенка по данным МРТ ГМ было выявлено массивное объемное образование с капсулой. В 8 случаях были обнаружены признаки воспалительных изменений вещества или оболочек ГМ. По результатам клинического анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), в 9 из

11 случаев отмечалась белково-клеточная диссоциация, в одном – лимфоцитарный плеоцитоз, у 1 ребенка результаты были в пределах референсных значений. Методом полимеразной цепной реакции в 6 наблюдениях в ЦСЖ был верифицирован вирус герпеса 6 типа, в 2 случаях - цитомегаловирус, а также по одному факту выявления ВК и парвовируса В19. Во всех этих случаях в крови также отмечалась виремия: методом полимеразной цепной реакции 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.

Характеристика пациентов с иммунным поражением ЦНС и проводимой терапии представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристика пациентов с иммунным поражением ЦНС после ТГСК

Диагноз, пол, возраст	Тип донора	Симптомы, сутки после ТГСК	РТПХ	Обследование	Терапия
ЮММЛ, М, 2 года	Гапло	Парезы, снижение зрения, нарушение сознания, МАС, +156	Кожа, ЖКТ	ЦСЖ: Норма МРТ ГМ: цитотоксический отек гиппокампов	ГКС, ЦФ, Ритуксимаб, МК
ОМЛ Д, 3 года	Гапло	Глазодвигательные нарушения, МАС +22	ЖКТ	ЦСЖ: ↑ белка МРТ ГМ: Норма	Этанерцепт, Такролимус, МК
Талассемия М, 3 года	9/10, MUD	Изменение психического статуса, судороги, МАС, +65	ЖКТ	Кровь: анти-GAD IgG ЦСЖ: Норма МРТ ГМ: цитотоксический отек гиппокампа	ВВИГ, ЦФ, 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, МК – микофеноловая кислота, МРТ ГМ – магнитно-резонансная томография головного мозга, ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, РТПХ – реакция трансплантат против хозяина, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ЦНС – центральная нервная система, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость, ЦФ – циклофосфамид, ЮММЛ - ювенильный миеломоноцитарный лейкоз; MUD – совместимый неродственный донор.

У 2 детей иммунное поражение ЦНС разрешилось без неврологического дефицита. Мальчик с ЮММЛ погиб от осложнений РТПХ с поражением ЦНС.

Три случая синдрома цитокинового выброса диагностированы у двух пациентов (у 1 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 белого вещества (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 хорошим эффектом. Отмечался регресс изменений на МРТ ГМ, судороги не повторялись.

Цереброваскулярная патология у детей с заболеваниями системы крови

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 терапию антикоагулянтами по поводу тромбозов в системе верхней полой вены. Развитие ННС отмечено у детей в период от 1 до 185 дня после начала терапии гемобластоза, медиана - 28 сутки. Характеристика проводимой терапии и факторов противосвертывающей системы гемостаза у пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика пациентов с ТЦВС

№ пациента	Диагноз, пол, возраст	Факторы риска ТЦВС			Коагулограмма	
		ГКС	Метотрексат	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, НХЛ – неходжжкинская лимфома, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, ТЦВС - тромбозы церебральных венозных сосудов.

В дебюте у 5 из 9 детей (55,5%) отмечались острые симптоматические судороги, у 4 – интенсивная головная боль. Ни у одного из детей не было электролитных нарушений.

Всем пациентам проводилась нейровизуализация – компьютерная томография (КТ) и/или МРТ ГМ с сосудистым режимом. Трём детям исследование выполнено в первые 24 часа от развития клинической картины. Шести детям из 9 выполнялась КТ ГМ – по результатам которой у 2 детей верифицирован ТЦВС, 4 - дополнительно проводилось МРТ ГМ для уточнения диагноза. Только МРТ ГМ проводилось в дебюте ТЦВС 3 детям. У 1 ребенка по данным МРТ ГМ отмечался венозный инсульт в корковых отделах. У 3 детей на фоне ТЦВС отмечалось развитие вторичного внутричерепного кровоизлияния (ВЧК).

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 ($p < 0,05$). Возможно влияние на локализацию тромбозов следующих факторов: наличие объемного образования средостения (3 пациента с НХЛ), локализация центрального венозного катетера (совпадает с латерализацией ТЦВС у 4 пациентов), так же не исключается анатомическая особенность синусов (исходные данные отсутствуют). На рисунке 2 представлена частота тромбозов внутричерепной венозной системы и внутренней яремной вены у детей с заболеваниями системы крови.

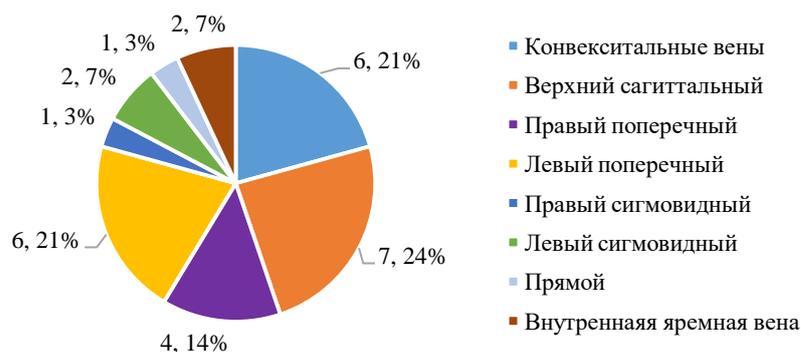


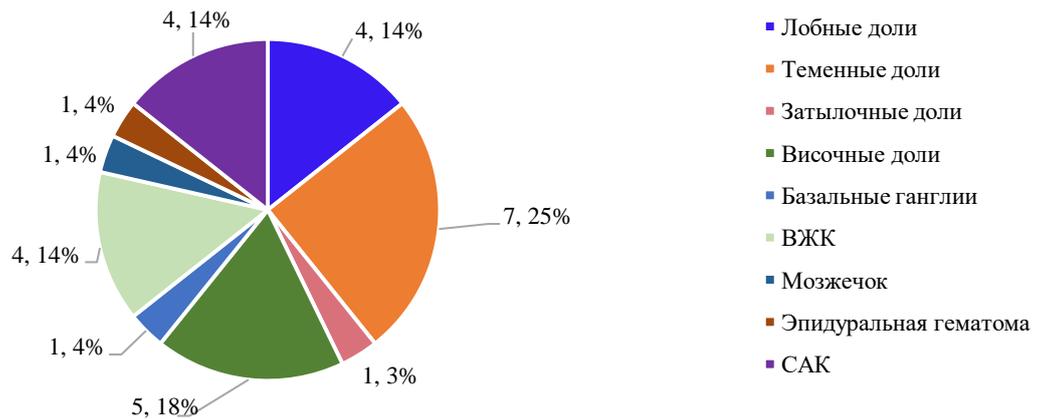
Рисунок 2 - Частота диагностированных тромбозов внутричерепной венозной системы и внутренней яремной вены у детей с заболеваниями системы крови

Всем детям проводилась антикоагулянтная терапия. Двоим детям с ВЧК назначалась терапия для купирования судорог. 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.

У 9 детей (7 мальчиков, 2 девочки) с ННС зафиксированы ВЧК. Не в ремиссии по основному заболеванию находились 7 детей: 4 ребенка не успели начать терапию ОЛЛ, 1 – на третий день ПХТ, 2 детей – с рецидивами гемобластоза, в ремиссионном статусе на момент развития ННС - 2 ребенка (один с ВЧК травматического генеза, другого – с наследственным дефицитом протеина С).

Из группы пациентов вне ремиссии основного заболевания с ВЧК (7 детей), у 6 в дебюте отмечалось снижение уровня сознания: у 3 детей – кома I степени, у 2 детей – сопор, у 1 ребенка – умеренное оглушение. У 4 детей со снижением уровня сознания также диагностирован очаговый неврологический дефицит. У 1 ребенка отмечалась интенсивная головная боль как единственный симптом ВЧК. Всем пациентам этой группы диагноз был установлен на основе КТ ГМ. У детей чаще отмечались parenхиматозные кровоизлияния (преимущественно в лобные, височные и теменные доли) с прорывом в желудочковую систему (82,1%), чем оболочечные (17,9%) (рисунок 3). 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 1 мальчика не отмечалось ни отека, ни дислокации вещества ГМ.

У 5 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) и 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, $0,86$ г/л $\pm 0,28$). Оперативное лечение проводилось 5 из 7 пациентам, 2 – консервативное.



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

Рисунок 3 - Частота локализаций внутричерепных кровоизлияний

Шесть детей погибли вследствие критической церебральной недостаточности (66,7%), 3 детей живы (33,3%) - в ремиссии по основному заболеванию, 2 из них без неврологического дефицита, 1 ребенок получает терапию противосудорожными препаратами (ПЭП) ввиду сформировавшейся структурной эпилепсии.

Диагностировано 2 случая артериального ишемического инсульта у детей с ОЛЛ. У одного ребенка 17-ти лет – в дебюте ОЛЛ (мультифакториальный артериальный ишемический инсульт – переразгибание в шейном отделе позвоночника при проведении трахеотомии, интрапульмональная перкуссионная вентиляция лёгких, эндотелиальная дисфункция вследствие течения инфекционного процесса, терапия ГКС). У девочки 13,8 лет на этапе индукционной терапии ОЛЛ (на момент развития симптомов проводилась терапия системными ГКС, вводилась аспарагиназа).

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)

За период наблюдения было выявлено 35 случаев PRES, которые отмечены у 32 пациентов (у двух детей – повторные эпизоды): у 24 детей с острыми лейкозами (75%), у 5 пациентов с НХЛ (15,6%), у 3 - с талассемией (9,4%). Распределение по полу без значимых различий - 15 девочек (47 %) и 17 мальчиков (53%), средний возраст пациентов 10,4 года \pm 3,4 (от 4,4 до 17,2). На этапе ПХТ PRES развился в 27 случаях, после ТГСК – в восьми случаях.

Средняя длительность наблюдения после развития PRES составила 423 дня (от 1 до 1351). Из 32 пациентов 4 пациента умерли из-за осложнений основного заболевания, не связанных с эпизодом развития PRES ни в одном из случаев, 3 ребенка выбыли из-под наблюдения.

В группе детей, находящихся на этапе ПХТ, 20 детей получали системные ГКС. У 19 (95%) из них зафиксировано повышение АД выше 95 перцентиля (у 6 из них – длительнее 1 дня). У 4 из 20 (20%) пациентов зафиксировано нарушение почечной функции, 2 из них (10%)

проводилась заместительная почечная терапия. У 5 из 20 детей отмечено течение инфекционного процесса. Характеристика проводимой лекарственной терапии пациентам представлена в Таблице 6.

Таблица 6 - Распределение пациентов с PRES на этапе ПХТ по проводимой лекарственной терапии

Препараты на момент развития PRES		N=27	Доля (%)	
Только ГКС		2	7,4	
Высокодозный метотрексат + винкристин + ГКС	+СМП	3	6	22,2
	+ цитарабин, этопозид, ифосфамид	1		
	+ ифосфамид, бортезомиб	1		
	+ бортезомиб, циклофосфамид	1		
Аспарагиназа + ГКС		2	7,4	
Винкристин	+ ГКС	3	10	37
	+ ГКС, СМП	1		
	+ ГКС, даунорубицин, СМП	3		
	+ даунорубицин, СМП	1		
	+ ГКС, цитарабин, этопозид, СМП	1		
	+ этопозид, СМП	1		
Цитарабин+ этопозид + СМП	+ ифосфамид	1	2	7,4
	+ ГКС, бортезомиб	1		
Циклофосфамид + ГКС		1	3,7	
Не получали в/в терапию		4	14,9	

Примечания. ГКС – глюкокортикоиды, ПХТ – полихимиотерапия, СМП – спинномозговая пункция с введением химиопрепаратов, PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии.

В группе детей после ТГСК PRES развился у 8 пациентов в сроки от +21 до +304 суток после ТГСК, медиана +43 сутки. Всем этим пациентам проводилась ИСТ ингибиторами кальциневрина: 4 пациентам циклоспорином и 4 – такролимусом. В исследовании установлено, что в 2 случаях наблюдалось пять ФР, в 4 случаях – четыре ФР, в 20 – три ФР, в 7 – два ФР, у 1 ребенка прием ингибитора кальциневрина сыграл решающую роль в развитии клинической картины. У одного ребенка не было обнаружено ФР PRES, которые анализировались в работе.

У всех пациентов PRES дебютировал остро, с неврологических нарушений (Таблица 7). В абсолютном большинстве случаев первым клиническим проявлением были острые симптоматические судороги (94,3%, $p < 0,05$).

Таблица 7 - Клинические симптомы у пациентов с PRES

Симптом	Количество случаев	Доля (%)
Судороги	33	94,3%
Нарушение уровня сознания	10	28,6%
Головная боль	7	20%
Нарушение зрения	7	20%
Речевые нарушения	3	8,6%
Боль в животе ^{ПХТ}	7	20%

Примечание. ПХТ – дети, получающие полихимиотерапию

Степень тяжести PRES и острых симптоматических судорог у детей была оценена по шкале STCAE 5.0. В большинстве случаев у детей отмечалась вторая (13 наблюдения – 37,1%) и третья (19 случаев – 54,3%) степень PRES, в 3 случаях (8,6%) – четвертая степень. Тяжесть

судорожного синдрома чаще соответствовала третьей степени (51,4%). В 9 (25,7%) наблюдениях отмечалось течение судорожного статуса – четвертая степень тяжести, в 6 случаях (17,1%) – отмечались короткие фокальные судорожные приступы – вторая степень, согласно СТСАЕ 5.0. Выявлена статистически значимая прямая корреляция между степенью тяжести течения PRES по шкале СТСАЕ 5.0 и количеством ФР у детей, рассчитанная по методу Спирмена ($\rho=0,3$, $p=0,043$).

При проведении КТ ГМ в 8 случаях (36,4%) патологических изменений обнаружено не было, в 14 случаях (63,6%) были визуализированы гиподенсные очаги преимущественно в задних отделах больших полушарий, которые потребовали дополнительного проведения МРТ ГМ для верификации их генеза. Ни одному из пациентов диагноз PRES не был установлен только по результатам КТ ГМ. Сроки проведения МРТ ГМ и введение контрастного вещества зависели от тяжести состояния пациента и степени нарушения почечной функции. По данным МРТ ГМ, 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 МР-признаки ВЧК 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 ($p<0,01$). Множественные паренхиматозные кровоизлияния были выявлены у одного ребенка. Накопление контрастного вещества отмечалось в затылочных (11,4%), теменных (8,6%) и лобных областях (5,7%) чаще, чем в других локализациях ($p=0,035$).

Для оценки объёма поражения вещества ГМ была разработана Шкала PRES (Таблица 8). 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 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 8 - 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

Во всех 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 2 случаях – как тяжелое.

В 26 случаях по тяжести состояния детям с судорогами в дебюте PRES потребовалась терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, при этом искусственная вентиляция легких была необходима 5 пациентам из 35 (14,3 %). У 9 детей терапия PRES проводилась в профильном отделении. В абсолютном большинстве случаев PRES терапия была симптоматической – противосудорожная терапия (ПСТ), коррекция электролитных нарушений и АД, противомикробная терапия, проводимая по поводу инфекционных проявлений вне ЦНС.

Во всех наблюдениях, когда было необходимо медикаментозное купирование судорожного синдрома (30 эпизодов), препаратом первого выбора явились бензодиазепины короткого действия. В 9 случаях (29%) потребовалось введение второго препарата, еще в 2 случаях (6,5%) - третьего препарата. 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, однако у одного из них ввиду глубокой тромбоцитопении была произведена замена на леветирацетам. Диагноз «симптоматическая (структурная) эпилепсия» был выставлен 3 пациентам, у 2 из них течение было рефрактерным.

Был проведен корреляционный анализ методом рангов Спирмена. Отмечена прямая корреляция между оценкой степени тяжести PRES по разработанной нами Шкале PRES и оценкой по шкале CTCAE 5.0 для PRES ($\rho=0,44$, $p=0,004$) Также выявлена прямая корреляция между оценкой по Шкале PRES и по шкале CTCAE 5.0 для судорог ($\rho=0,42$, $p=0,006$). Тяжесть острых симптоматических эпилептических приступов, оцененная по шкале CTCAE 5.0 для судорог, достоверно коррелировала с оценкой тяжести PRES по CTCAE 5.0 ($\rho=0,63$, $p<0,001$).

Контроль МРТ ГМ для оценки резидуальных изменений после перенесенного PRES проводился в 28 случаях в период от 12 до 1335 дня. У 15 пациентов изменений вещества ГМ не отмечалось, у 5 сформировались очаги глиоза в зонах локализации патологического процесса при PRES и в глубоких отделах мозга, посттерапевтическая лейкопатия, не связанная с PRES - у 6 пациентов. Контрольная электроэнцефалограмма оценивалась у 18 пациентов в период от 12 до 1318 суток. У 17 из 19 пациентов эпилептиформных графоэлементов на электроэнцефалограмме зафиксировано не было, у 2 детей зарегистрирована эпилептиформная 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. Одному ребенку проведено хирургическое лечение эпилепсии с положительным эффектом. Девочка с тяжелым поражением вещества ГМ в момент развития ННС продолжает принимать ПЭП. Из 22 наблюдений пациентов, получающих ПЭП (исключены пациенты, продолжающие терапию в другом медицинском учреждении, с рефрактерной эпилепсией, и повторные эпизоды PRES, а также пациенты, не получавшие базовую терапию), длительность ПСТ 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.

Диссоциативные расстройства и расстройства адаптации

У семи детей на этапах химиотерапии гемобластоза отмечались восемь ННС, которые не были ассоциированы с опухолевым, иммунным, инфекционным или иным поражением ЦНС. У 1 ребенка – клонии в конечностях, длительностью до 1,5 часов, не приводящие к изменению в соматическом и неврологическом статусах, у одного ребенка – маниакальный эпизод, у четырех детей – очаговая неврологическая симптоматика, у одной девочки – два эпизода дистоний интервалом в месяц. Всем детям была выполнена нейровизуализация, в 5 из 8 случаев – в первые 24 часа после ННС. Детям с пароксизмальными состояниями выполнена электроэнцефалограмма – эпилептиформной активности зарегистрировано не было. Ни у кого из пациентов не было признаков лекарственной нейротоксичности. Все пациенты были консультированы врачом-психиатром (с согласия законных представителей или самого ребенка старше 15 лет). Был установлен диссоциативный характер симптомов в рамках расстройства адаптации. Дети получали терапию по рекомендации врача-психиатра. Во всех случаях клинический эффект достигнут – симптомы не возобновлялись.

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. В 5 случаях ННС отмечалось развитие очагового неврологического дефицита, в 4 из них в сочетании с интенсивной головной болью. В 8 случаях из 14 проводилась диагностическая спинномозговая пункция (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. Шесть из 10 пациентов живы, 5 из них – в ремиссии по основному заболеванию, без признаков неврологического дефицита.

Другие поражения ЦНС

Цефалгический синдром после СМП был диагностирован у 3 детей с гемобластозами. У всех пациентов появлению ННС предшествовала диагностическая СМП в рамках инициального обследования, 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 2 детей с ОЛЛ после краниального облучения 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. Таким образом, после исключения других причин развития ННС, в детей был установлен диагноз постлучевой энцефалопатии. Проводилась терапия ГКС с положительным эффектом – симптомы регрессировали.

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 – внутрочерепные 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 перцентиля, 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 проводилась 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 4).

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 ПСТ сроки ее проведения индивидуальны в зависимости от клинической картины и данных нейровизуализации и ЭЭГ.



Примечания. 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 4 – Алгоритм диагностики генеза ННС.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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.
2. **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.
3. 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.
4. 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.
5. Натрусова, М.В. Подходы к терапии мультисистемной формы ювенильной ксантогранулемы с поражением центральной нервной системы / М. В. Натрусова, Е. А. Бурцев, Н. В. Бронина [и др.] // **Российский журнал детской гематологии и онкологии.** – 2023. – Т. 10, № 1. – С. 41-48.
6. Щедеркина, И.О. Цереброваскулярная патология при онкологических заболеваниях у детей и подростков. Болезни мозга: инновационные подходы к диагностике и лечению / И. О. Щедеркина, Н. В. Бронина, А. А. Кузнецова, М. И. Лившиц // **Болезни мозга: инновационные подходы к диагностике и лечению / ред. Е.И. Гусев, А.Б. Гехт.** – Москва, 2022. – С. 209-225.
7. Бронина, Н.В. Энцефалиты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, сложности дифференциальной диагностики. Обзор литературы и клинические наблюдения / Н.В. Бронина, Е.В. Селиверстова, К.И. Киргизов, Г.О. Бронин, И.О. Щедеркина // **Болезни мозга: проблемы и решения / ред. Е.И. Гусев, А.Б. Гехт.** – Москва, 2021. – С.221-229
8. Бронина, Н.В. Иммуные поражения нервной системы у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Н.В. Бронина, Б.М. Курманов, Е.А. Бурцев [и др.] / **Клеточная терапия и трансплантация.** – Т. 12, N 3. – С.81.
9. Лейкоэнцефалопатия с инсультоподобным течением у детей с острым лимфобластным лейкозом / Н. В. Натрусова, И. О. Щедеркина, О. А. Тиганова [и др.] // **Злокачественные опухоли.** – 2019. – Т. 9, № 3S1. – С. 143.
10. Natrusova, N. Wernicke's Encephalopathy in a Child with B Lymphoblastic Lymphoma after Naplo-HSCT / N. Natrusova, E. Burtsev, B. Kurmanov, I. Schederkina, G. Bronin // **Bone Marrow Transplantation.** – 2020. – Vol. 55. – P.606-607. Натрусова, Н.В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	–	артериальное давление
ВЧК	–	внутричерепное кровоизлияние
ГКС	–	глюкокортикостероиды
ГМ	–	головной мозг
ИСТ	–	иммуносупрессивная терапия
КТ	–	компьютерная томография
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НХЛ	–	неходжкинская лимфома
ННС	–	неотложные неврологические состояния
НС	–	неврологические синдромы
ОЛЛ	–	острый лимфобластный лейкоз
ПСТ	–	противосудорожная терапия
ПХТ	–	полихимиотерапия
ПЭП	–	противоэпилептический препарат
СМП	–	спинномозговая пункция
ТГСК	–	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТЦВС	–	тромбоз церебральных венозных синусов
ФР	–	факторы риска
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦСЖ	–	цереброспинальная жидкость
ЮММЛ	–	ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
СТСАЕ 5.0	–	Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0 – общие терминологические критерии нежелательных явлений, версия 5.0
PRES	–	Posterior reversible encephalopathy syndrome – синдром задней обратимой энцефалопатии

Подписано в печать: 05.06.2024
Объем: 1,0 усл.п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ № 7225
Отпечатано в типографии «Реглет»
117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.102, стр. 1
(495) 973-28-32 www.reglet.ru