

Кузнецова Е.И.

Нейротоксическое влияние химиотерапии на функции ЦНС у детей с лимфоидными опухолями

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, Москва, Каширское ш., 24

У детей с лимфоидными опухолями (ЛО) химиотерапия является основным методом лечения. Известно, что химиопрепараты оказывают токсическое влияние на ЦНС и являются фактором, который приводит к существенным когнитивным нарушениям. Цель — поиск нейрофизиологических, нейрохимических, и психологических коррелятов нейротоксичности у детей с ЛО при программной терапии. Обследованы 39 детей (4—16 лет) с ЛО, с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 25, с неходжкинской лимфомой (НХЛ) — 14, которые получали лечение по схеме *m-BFM-90*: для больных с ОЛЛ (*mALL-BFM-90*) и НХЛ (*mNHL — BFM-90*). Исследовали ЭЭГ, РЭГ, ЭХО-ЭГ. У 12 детей с ЛО в сыворотке крови определяли уровни молекул средних масс (МСМ) — показатель общей токсичности, *N*-ацетилнейраминовой кислоты (*N*-АНК) — показатель нейротоксичности, малонового диальдегида (МДА) — перекисного окисления липидов, токоферола, ретинола — показателей антиоксидантной защиты, уровня каталазы — свободнорадикального окисления; уровни ванилминдальной кислоты (ВМК) — показателя состояния катехоламинергической системы. Исследования проводили до начала лечения, после индукции ремиссии, после *M*-протокола, после окончания химиотерапии. У 23 детей с ЛО (11—16 лет) в период ХТ, проводили сопоставление ЭЭГ и уровня тревожности (по методике Ч.Д.Спилбергера), «выбора стратегии поведения» (Томаса — Килмана). Группа контроля — здоровые дети того же возраста. До начала лечения у детей с ЛО имелись изменения на ЭЭГ, свидетельствующие об определенной дисфункции дiencephalic структур мозга, и вероятно, обусловлены метаболическими расстройствами, влияющими на нейромедиаторный обмен. Токсическое влияние программной химиотерапии на ЦНС проявлялось по комплексу показателей: по данным ЭЭГ-увеличением значений относительной мощности в полосе δ - и Θ -диапазона частот, снижением α -активности, увеличением значений относительной мощности в полосе $\beta_{1,2}$; по данным РЭГ-гемодинамическими нарушениями; увеличением уровней нейрохимических показателей *N*-АНК и ВМК. Это сопровождалось стратегиями поведения «приспособление» и «сотрудничество», не свойственными здоровым ровесникам. Выявлены индивидуальные предикторы развития нейротоксичности при программной химиотерапии у детей с ЛО.

Ключевые слова: дети, лимфоидные опухоли, химиотерапия, нейрохимические показатели, психологические тесты, нейротоксичность, электроэнцефалограмма

Kuznetsova E.I.

Neurotoxic the effects of chemotherapy on the function of the central nervous system in children with lymphoid tumors

FSBSI «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow, Russia 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, Russia

Introduction. In children with lymphoid tumors (LT) chemotherapy is the main treatment. It is known, that many chemotherapy drugs have toxic effects on the central nervous system and is a factor, that leads to significant cognitive impairment. **Purpose:** Search of neurophysiological, neurochemical, and psychological correlates of neurotoxicity in children with LT when programmed therapy. **Material and methods.** The study included 39 children (4—16 years) with LT, with acute lymphoblastic leukemia (ALL) — 25, with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) — 14 who were treated according to the scheme *m-BFM-90*: for patients with ALL (*mALL-BFM -90*) and the NHL (*mNHL — BFM-90*). Investigated the EEG, REG, ECHO EG. In 12 children with LT in blood serum levels of middle molecules (MM) — indicator of general toxicity, *N*-acetylneuraminic acid (*N*-ANA) — indicator of neurotoxicity, malondialdehyde (MDA) — lipid peroxidation, tocopherol, retinol — indicators of antioxidant protection, level of catalase — as free radical oxidation; vanilmandalic acid levels (VMA) — as indicator of the state catecholaminergic system. Studies were performed before treatment, after induction of remission, after *M*-protocol, after the end of chemotherapy. In 23 children (11—16 years) with LT during chemotherapy, performed a comparison of EEG and the level of anxiety (Ch.D.Spilberger), «strategy selection behavior» (Thomas—Kilman). Control group — healthy children of the same age. **Results.** The main results obtained in the present study were that 1) Prior to initiation of treatment of children with LT had a EEG changes, indicating certain dysfunction of diencephalic structures of the brain, and probably due to metabolic disorders that affect

the neurotransmitter metabolism. 2) Toxic effects of chemotherapy on the CNS program was shown on a range of indicators: according to EEG-increasing values of relative power in the band δ - and Θ -frequency range, lower α -activity, increase of relative power in the band beta1,2; according to REG-hemodynamic compromise; increasing levels of neurochemical indicators N-ANA and the VMA. This was accompanied by behavior strategies «adaptation» and «cooperation», are not peculiar to healthy peers. Identified individual predictors of neurotoxicity in the software of chemotherapy in children with LT.

Key words: children, lymphoid tumors, chemotherapy, neurochemical indices, psychological tests, neurotoxicity, electroencephalogram

Введение

У детей с лимфоидными опухолями (ЛО) химиотерапия является основным методом лечения. Однако, известно, что вместе с увеличением выживаемости больных в результате лечения, многие препараты оказывают токсическое влияние на ЦНС [1, 2] и являются фактором, который приводит к существенным когнитивным нарушениям [3]. В основе токсического процесса может лежать повреждение любого структурного элемента нервной системы путем модификации пластического, энергетического обменов, нарушения генерации, проведения нервного импульса, передачи сигнала в синапсах [4]. Опухолевый процесс сопровождается эндогенной интоксикацией, которая действует как нейротоксический компонент, приводит к нарушению нормального функционирования головного мозга. Основным методом оценки функционального состояния мозга является электроэнцефалография (ЭЭГ). Вопрос о связи ЭЭГ-показателей и биохимических характеристик метаболических нарушений у больных с опухолевыми заболеваниями до настоящего времени мало освещен в литературе. Сопоставление ЭЭГ с психологическим статусом позволяет выявить нейробиологические механизмы патологических состояний. Сведения о функциональном состоянии сосудов головного мозга у детей с ЛО в процессе лечения также остаются малоизученной проблемой.

Цель работы — поиск нейрофизиологических, нейрохимических, а также психологических коррелятов нейротоксичности у детей с ЛО при программной химиотерапии.

Методика

Обследовано 39 детей в возрасте от 4 до 16 лет с ЛО, из них с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 25, и с неходжкинской лимфомой (НХЛ) — 14 пациентов, которые находились на лечении в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина». У всех детей установ-

лен диагноз ОЛЛ или НХЛ без поражения ЦНС. Все дети получали противоопухолевое лечение по модифицированной программе mBFM 90 (BFM: Berlin, Frankfurt, Munster): для больных с ОЛЛ (ALL-mBFM 90), и с НХЛ (NHL-mBFM 90), включающей высокие дозы метотрексата МТХ (1—5 г/м²), высокие дозы цитозара (2 г/м²), антрациклины, ифосфамид, винкристин, L-аспаргиназу, и др., в комбинации с эндолюмбальным введением МТХ (6—12 мг), цитозара (16—30 мг) и преднизолона (4—10 мг) в зависимости от возраста. Программа лечения лимфобластных (из предшественников Т- и В-клеток) и Т-клеточных лимфом идентична программе лечения ОЛЛ.

Для комплексного обследования применяли следующие методы (табл. 1). Запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ) проводили с помощью 16-канального микропроцессорного электроэнцефалографа «Нейро-КМ» (Россия). Мостиковые электроды располагали по международной системе «10-20» с референтными электродами на мочке уха. Запись ЭЭГ осуществляли монополярно в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах. Компьютерную обработку ЭЭГ осуществляли методом преобразования Фурье при помощи программного комплекса «Система анализа и картирования электрической активности головного мозга «Brainsys» (Россия). В анализ включали не менее 12 эпох по 4 с, безартефактной записи ЭЭГ. Проводили эхоэнцефалографию (Эхо-ЭГ) на аппарате ЭЭС-11 с использованием пьезодатчиков 1,76 мГц. Реоэнцефалографию (РЭГ) проводили на реографе 4РГ-2М с применением компьютерной программы записи и анализа. Запись осуществляли в фронтально-мастоидальных (ФМ) и окципитально-мастоидальных (ОМ) отведениях, отражающих состояние мозгового кровообращения в бассейнах внутренних сонных и позвоночных артерий. Оценивали пульсовое кровенаполнение (ПК) А(Ом), периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) В/А (%), венозный отток (ВО) (%). В качестве контроля использовали нормативные показатели РЭГ [5].

Для корреспонденции: Кузнецова Елена Ивановна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд-ния нейрохирургического (онкологического) научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», e-mail: kuznetsovaeeeg@mail.ru

Для исследования метаболических нарушений, в экспресс-лаборатории НИИ Клинической онкологии у 12 детей с ЛО определяли уровни нейрохимических показателей. В сыворотке крови определяли концентрацию молекул средних масс (МСМ) как показателя общей токсичности, N-ацетилнейраминового кислоты (N-АНК) — нейротоксичности, малонового диальдегида (МДА) — перекисного окисления липидов, ретинола, токоферола — показателей системы антиоксидантной защиты, каталазы — показателя свободнорадикального окисления. В суточной моче определяли уровни ванилиндиальной кислоты (ВМК), как показателя катехоламинергической системы. Группа контроля — 11 практически здоровых детей. Обследования проводили до начала лечения, после индукции ремиссии, после протокола М с применением метотрексата в высоких дозах (1—5 г/м²) (всех детей лечили высокими дозами, а данные приведены только для 34 пациентов), и после окончания лечения. В период ХТ, у 23 детей и подростков с ЛО (11—16 лет) проводили сопоставление ЭЭГ с психологическими тестами. Оценивали уровни ситуативной и личностной тревожности по методике Ч.Д.Спилбергера и «выбора стратегии поведения» по методике Томаса—Килмана. Группа контроля — 40 здоровых ровесников, учащихся школ г.Москвы. Клиническое состояние больных оценивали по критериям нейротоксичности NCI-СТС [National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria] (версия 3.0).

Результаты спектрального анализа ЭЭГ представляли в виде относительных значений спектральной мощности (Power%), и логарифма относительной мощности (LnRelP), как параметра, имеющего нормальное распределение мощности (закон Гаусса), на заданных стандартных частотных полосах от 1 до 30 Гц, с шагом 1—1,5 Гц. Спектральные параметры ЭЭГ каждого пациента сравнивали с данными ЭЭГ здоровых детей соответствующего возраста и пола из нейротоксического банка ЭЭГ-данных и между собой на этапах лечения. Для статистической обработки

все данные ЭЭГ, РЭГ, параметры нейрохимических показателей, баллы уровня нейротоксичности, показатели психологического тестирования были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Данные обрабатывали стандартным пакетом Statistica for Windows v.6.0. Перед проведением процедуры анализа была проведена проверка соответствия распределения эмпирических данных нормальному закону по критерию Колмогорова—Смирнова. Значимость различий между нормально распределенными показателями оценивали по t-критерию Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. При сравнении качественных переменных для бинарных признаков использовали точный критерий Фишера или максимального правдоподобия χ^2 . Проводили корреляционный анализ отдельных физиологических параметров (средних значений нейрохимических показателей, клинического балла нейротоксичности, максимального балла психологического тестирования) с нормализованными спектральными параметрами ЭЭГ от 16 зон коры с использованием критерия Пирсона. Критическое значение уровня значимости при проверке нулевых гипотез (об отсутствии значимых различий) принималось равным 0,05. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Результаты до начала лечения

До начала лечения у 35 из 39 (90%) детей периодически были жалобы на головную боль, преимущественно в лобных областях и слабость.

По данным визуального анализа ЭЭГ у всех 39 детей с ЛО имелись диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга за счет дезорганизации α -ритма, наличия билатеральных

Таблица 1

Число детей с лимфоидными опухолями, комплексно обследованных методами исследования при диагностике заболевания и на этапах химиотерапии

Сроки	Методы				
	ЭЭГ (n)	РЭГ (n)	Эхо-ЭГ (n)	Нейрохимические тесты (n)	Психологические тесты (n)
До начала лечения	39	12	39	12	—
После индукции ремиссии	39	12	39	12	—
Протокол М (метотрексат в высоких дозах (1—5 г/м ²))	34	11	25	12	23
Окончание лечения	28	7	14	12	—
Группа контроля	Здоровые дети (n = 40)	Показатели нормы	Показатели нормы	Здоровые дети (n = 11)	Здоровые дети (11—16 лет) (n = 40)

вспышек Θ -волн в передних отделах полушарий. У 13 из 39 пациентов (33,3%) были значительные изменения. Отмечалось замедление фоновой активности ЭЭГ, что наблюдали и другие исследователи [6, 7]. Количественный анализ ЭЭГ выявил у детей с ЛО статистически значимое уменьшение показателя относительной мощности в полосах α - и β -диапазонов ($p < 0,05$) и увеличение значений относительной мощности δ - и Θ -диапазонов частот в лобно-центральных отведениях по сравнению со здоровыми ровесниками (рис. 1 на 2-й странице обложки). Таким образом, до начала лечения биоэлектрическая активность головного мозга детей с ЛО была изменена и значимо отличалась от таковой у здоро-

вых ровесников. Изменения указывали на определенную дисфункцию диэнцефальных структур мозга, и вероятно, обусловлены метаболическими расстройствами, влияющими на нейромедиаторный обмен.

При исследовании нейрохимических показателей в сыворотке крови имелись признаки интоксикации (существенное повышение уровней МСМ и N-АНК, и снижение уровня токоферола (табл. 2). В связи с тем, что N-АНК входит в состав ганглиозидов [8], и ее уровень увеличивается при деструкции нервной ткани [9], повышение концентрации этого показателя в сыворотке крови у детей с ЛО, является отражением интоксикации опухолевым процессом. Повышен-

Таблица 2

Средние значения нейрохимических показателей у детей с лимфоидными опухолями до начала лечения и в процессе химиотерапии (M \pm SD)

Группы	Показатели						
	N-АНК мкмоль/л	МСМ, усл.ед.	ВМК, мг/сут.	МДА, мкмоль/л	Токоферол, мкмоль/л	Ретинол мкмоль/л	Каталаза, моль $H_2O_2 \times 10^9$ эр/мл
Группа контроля (n = 11)	1,89 \pm 0,26	0,86 \pm 0,12	+	3,1 \pm 1,08	25,83 \pm 0,47	2,95 \pm 0,19	37 \pm 8,00
До начала лечения (n = 12)	2,47 \pm 0,7**	1,26 \pm 0,38**	2,41 \pm 1,26	2,49 \pm 0,85	17,65 \pm 3,3**	2,44 \pm 0,28**	37,5 \pm 7,82
После индукции ремиссии (n = 12)	2,73 \pm 0,76**	0,93 \pm 0,26*	3,44 \pm 1,33	3,54 \pm 1,33*	17,57 \pm 2,9**	2,05 \pm 0,31* **	23,09 \pm 2,97* **
После Мtx (1–5 г/м ²) (n = 12)	2,16 \pm 0,23**	0,86 \pm 0,1*	3,29 \pm 1,26	2,46 \pm 0,73	15,82 \pm 3,64**	3,02 \pm 0,65*	18,30 \pm 1,31* **
После окончания ХТ (n = 12)	3,20 \pm 0,5	0,94 \pm 0,1*	4,88 \pm 1,37*	2,75 \pm 1,79	16,27 \pm 1,07**	3,11 \pm 0,30*	48,32 \pm 12,7* **

Примечание. * — статистически значимые различия с показателями до лечения ($p < 0,05$); ** — статистически значимые различия с группой контроля ($p < 0,05$); + — нормы концентрации ВМК в мг/сут.: до 5 лет — 2,20; 6–10 лет — 3,60; 11–15 лет — 4,80

Таблица 3

Средние значения РЭГ-показателей у детей с лимфоидными опухолями до начала лечения и в процессе химиотерапии (M \pm SD)

Показатели	Показатели		Этапы			
	Отведения	Сторона	До начала лечения, n = 12	После индукции ремиссии, n = 12	После МТХ (1–5 г/м ²), n = 11	После окончания ХТ, n = 11
А (Ом)	FM	D	0,21 \pm 0,08	0,19 \pm 0,10	0,15 \pm 0,68	0,11 \pm 0,04 *
		S	0,21 \pm 0,08	0,17 \pm 0,06	0,15 \pm 0,07	0,13 \pm 0,04*
	О M	D	0,17 \pm 0,10	0,13 \pm 0,11	0,13 \pm 0,13	0,11 \pm 0,04
		S	0,15 \pm 0,07	0,12 \pm 0,06	0,09 \pm 0,06 *	0,11 \pm 0,04*
В/А (%)	FM	D	84,5 \pm 25,5	85,16 \pm 14,54	71,2 \pm 29,6	79,0 \pm 16,2
		S	74,08 \pm 19,3	87,16 \pm 10,5	80,91 \pm 12,07	68,7 \pm 27
	О M	D	82,17 \pm 17,32	77,5 \pm 33,6	80,36 \pm 27,6	81 \pm 13,1
		S	83,75 \pm 12,3	72,9 \pm 33,3	74,09 \pm 28,03	76,2 \pm 26,9
ВО (%)	FM	D	32,16 \pm 19,5	44,8 \pm 22,8	19,9 \pm 44,05	33,4 \pm 22
		S	17,08 \pm 32,16	33,5 \pm 23,6	21,8 \pm 23,23	25,4 \pm 11,2
	О M	D	48 \pm 35,2	39,08 \pm 28,5	32,18 \pm 19,8	50 \pm 25,2
		S	15,5 \pm 28,6	20,8 \pm 18,6	21,09 \pm 17,9	31 \pm 18,9

Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые различия по сравнению с началом лечения

ный уровень МСМ отмечался только до начала лечения (табл. 2). При сопоставлении нейрохимических и ЭЭГ-показателей, полученных до начала лечения, обнаружена обратная зависимость между повышением концентрации МСМ (интоксикации) и снижением значений относительной мощности в полосе α -ритма (9—10 Гц) ($R = -0,63$; $p < 0,05$). Связь отражала токсическое влияние опухолевого процесса на функции ЦНС.

По данным РЭГ, до начала лечения у 10 из 12 пациентов (83%) были признаки замедления венозного оттока (ВО), у 2 из 12 (17%) — незатрудненного ВО. У 3 из 12 пациентов (33%) отмечалось снижение ПК. У 7 из 12 пациентов (58%) — повышение ПСС, у 2 из 12 пациентов (17%) — признаки неустойчивости сосудистого тонуса. В табл. 3 показано, что до начала лечения средние значения ВО в бассейнах правой внутренней сонной и позвоночной артерий превышали нормативные.

По данным ЭХО-ЭГ, у 14 из 39 пациентов (36%) имелись признаки гипертензии головного мозга. На это указывали расширение III желудочка и усиление эхо-пульсации до 60%.

Результаты в период химиотерапии

После индукции ремиссии у 9 из 39 больных (23%) отмечали положительную динамику на ЭЭГ, у 11 из 39 (28%) — динамики не было. У 19 из 39 пациентов (49%) была отрицательная динамика за счет увеличения амплитуды билатеральных всплесков δ - и Θ -волн (3—5 Гц) амплитудой 120 мкВ. Количественный анализ ЭЭГ после индукции ремиссии, по сравнению с началом лечения, выявил значимое увеличение относительной мощности в полосе Θ -диапазона (4—6 Гц) в лобно-центральных областях (рис. 2 на 2-й странице обложки). Нарастание мощности Θ -частот (4—6 Гц) в лобно-центральных областях можно расценивать, как проявления токсического влияния химиотерапии на функции ЦНС. «Наличие Θ -активности в сенсомоторных зонах полушарий указывает на дисфункцию лобных отделов коры головного мозга и коррелирует со снижением памяти и внимания у детей» [10].

При анализе нейрохимических показателей на фоне ХТ, после индукции ремиссии уровни МСМ снижались до нормальных значений (табл. 2). Это сопровождалось улучшением самочувствия детей. Однако нарастали признаки нейротоксичности: сохранялся повышенный уровень N-АНК, существенно повышались уровни МДА, и снижались уровни ретинола, токоферола и каталазы. В процессе ХТ, с одной стороны уменьшалась интоксикация, связанная с опухолевым процессом, а с другой — нарастало токсическое влияние ХТ на ЦНС. Количественный ана-

лиз ЭЭГ после применения МТХ в высоких дозах (1—5 г/м²) выявил значимое нарастание относительной мощности в полосе β_1 и β_2 (17—21 Гц) в теменно-затылочных областях при уменьшении α -активности. При нейрохимическом исследовании в этот период отмечали увеличение уровней N-АНК и ВМК ($p < 0,05$), и снижение концентрации каталазы (табл. 2).

Связи нейрохимических и ЭЭГ-показателей

После индукции ремиссии обнаружена обратная зависимость между уменьшением уровня МСМ (интоксикации) и увеличением значений Θ -активности в лобно-центральных областях ($R = -0,76$; $p = 0,03$). Выявлена обратная зависимость между повышенным уровнем N-АНК и значениями относительной мощности в полосе α_2 (10—11 Гц) в теменно-затылочных областях ($R = -0,79$; $p < 0,05$), и прямая зависимость — со значениями относительной мощности в полосе β_1 диапазона (18—19,5 Гц) в теменно-затылочных областях ($R = 0,88$; $p < 0,01$). Обнаружена обратная зависимость между уровнем ВМК и уменьшением значений относительной мощности в полосе α_1 диапазона (7,5—9 Гц) в теменно-затылочных областях ($R = -0,83$; $p < 0,05$) и прямая зависимость — с повышением относительной мощности β_1 активности ($R = 0,89$; $p < 0,05$). После введения МТХ в высоких дозах (1—5 г/м²) выявлены корреляции между повышением уровня N-АНК и β_1 (18—19 Гц) ($R = 0,81$; $p < 0,05$) и β_2 (20—22 Гц) ($R = 0,55$; $p < 0,01$). Обнаружена прямая зависимость между повышением уровня ВМК и β_1 - ($R = 0,93$; $p < 0,01$) и β_2 -активности ($R = 0,88$; $p < 0,01$).

период ХТ обнаружены взаимосвязи между нейрохимическими показателями N-АНК (нейротоксичности) и ВМК (стресса) и повышенным содержанием β_1 - и β_2 -активности в теменно-затылочных областях и дефицитом активности альфа-частот. При высоких значениях этих показателей изменялось соотношение низко- и высокочастотных компонентов α -ритма, с преобладанием последних, что указывало на «снижение уровня психофизиологической пластичности» [11]. Снижение мощности в α -полосе частот и увеличение значений мощности β -диапазона, возможно, связано с повышенной активацией подкорковых структур на фоне снижения функциональной активности префронтальной коры под влиянием химиотерапии.

В период ХТ у 32 из 39 пациентов (82%) возникли клинические проявления центральной нейротоксичности: головная боль, агрессивность, раздражительность. После индукции ремиссии выявлена корреляция между клиническим баллом нейротоксических

проявлений и значениями относительной мощности в полосе Θ -диапазона (4—6 Гц) в лобно-центральных областях ($R = 0,58$; $p < 0,05$). После применения МТХ в высоких дозах (1—5 г/м²) обнаружена корреляция между клиническим баллом нейротоксичности и увеличением значений логарифма относительной мощности в полосе β_1 - и β_2 -диапазонов (17—21 Гц) в теменно-затылочных областях ($R = 0,61$; $p < 0,05$).

По данным ЭХО-ЭГ, у 19 из 39 детей с ЛО (49%) после индукции ремиссии выявлены признаки внутричерепной гипертензии головного мозга. Отмечалось расширение III желудочка и усиление эхо-пульсации до 60—70%. «Нарушение оттока крови от головного мозга до начала лечения, скорее всего, связано со сдавлением венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами, что приводит к гипертензии головного мозга. Во время ХТ гипертензия мозга связана с введением цитозара, преднизолона, МТХ в высоких дозах. Преднизолон/дексаметазон способствуют секреции антидиуретического гормона, задержке Na и воды в организме» [12]. По данным РЭГ, у детей с ЛО после применения МТХ в высоких дозах (1—5 г/м²) значительно снижалось пульсовое кровенаполнение в бассейнах позвоночных артерий (табл. 3).

При исследовании уровня тревожности у детей и подростков (11—16 лет) с ЛО в период ХТ оказалось, что повышенный уровень ситуативной тревожности по методике Спилбергера был значительно выше уровня показателя в группе здоровых (37,5% и 15% соответственно) [13]. Обнаружена корреляция между уровнем ситуативной тревожности и мощностью бета2-активности в лобно-височных отделах правого полушария ($R = 0,59$; $p < 0,05$). При исследовании «выбора стратегии поведения» Томаса—Килмана стратегию «приспособление» выбирали 32% пациентов и 13% здоровых. Здоровые дети и подростки чаще всего выбирали стратегию «соперничество» — в 50% наблюдений, а пациенты с ЛО — только в 25% наблюдений. Стратегию «сотрудничество» — 11% больных, а здоровые подростки не выбирали эту стратегию. При исследовании корреляции между показателями ЭЭГ и выбором стратегии «сотрудничество» оказа-

лось, что этот выбор определялся состоянием ЦНС в связи с токсическим влиянием ХТ. По нашим данным, токсическое влияние ХТ на ЦНС проявлялось обратной зависимостью между показателем нейротоксичности (N-АНК) и снижением значений относительной мощности в полосе α -диапазона (10—11 Гц) ($R = -0,79$) и прямой зависимостью между N-АНК и увеличением в полосе β_1 в теменно-затылочных областях ($R = 0,88$). Точно такие же корреляции обнаруживали у пациентов, выбирающих стратегию «сотрудничество». Таким образом, у детей и подростков с ЛО в период ХТ выбор стратегий поведения коррелировал с функциональным состоянием ЦНС.

В результате комплексного исследования у детей с ЛО во время химиотерапии обнаружены признаки нейротоксичности на нейрохимическом, нейрофизиологическом и психологическом уровнях. При увеличении показателей нейротоксичности (N-АНК) и стресса (ВМК) происходило увеличение значений δ - и Θ -активности, снижение α -активности и повышение β_1 - и β_2 -активности, что проявлялось повышением уровня «тревожности», и стратегиями поведения, не свойственными здоровым ровесникам. Выявлены индивидуальные предикторы возможного развития нейротоксичности при программной ХТ у детей и подростков с ЛО (табл. 4).

Таким образом, опухолевый процесс и химиотерапия оказывают существенное негативное влияние на функции ЦНС детей и подростков с лимфоидными опухолями. У детей с ЛО уже до начала лечения имелись выраженные нарушения функционального состояния головного мозга в связи с опухолевым процессом. Токсическое влияние программной химиотерапии на ЦНС проявлялось нейрофизиологическими, нейрохимическими, гемодинамическими нарушениями, повышенным уровнем тревожности и отклонениями поведения. Исследования могут помочь клиницистам в выявлении пациентов, которым необходима своевременная коррекция возникающих нарушений при проведении противоопухолевого лечения. Неспецифические ЭЭГ-маркеры могут быть использованы как предикторы нейротоксичности при различных заболеваниях, где применяются лекарственные методы лечения.

Таблица 4

Индивидуальные нейробиологические критерии нейротоксичности и ее предикторы у детей с лимфоидными опухолями при программной химиотерапии

Показатели	ЭЭГ	РЭГ	Нейрохимические	Психологические
Предикторы НТ *	↓ Power% альфа- и бета-; ↑ Power% дельта- и тета- 3—5 Гц	↑ ВО (замедление венозного оттока)	↑ МСМ, N-АНК; ↓ ретинол, токоферол	—
Корреляты НТ	↑ Power% тета- (FC) и ↓ Power% альфа- (PO); ↑ Power% бета1,2- (CP)	↑ ВО и ↑ В/А(%); ↓ ПК и ↓ В/А(%)	↑ N-АНК, ВМК; ↓ ретинол, токоферол, ↓ каталаза	↑ Ситуативная тревожность, нарушения поведения*

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$)

Список литературы

1. Malhotra AI, Welte FJ. Methotrexate-related neurotoxicity. *Pediatr Radiol.* 2010;40 Suppl 1:S174.
2. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(5):761-7.
3. Lofstad GE1, Reinfjell T, Hestad K, Diseth TH. Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatr.* 2009;98(1):180-6.
4. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб., Фолиант; 2004. 395с.
5. Соколова И.В., и др. Оценка функционального состояния сосудов головного мозга методом двухкомпонентного анализа реоэнцефалограммы: Методические рекомендации. М.;1987: 24с.
6. Goldberg-Stern H, Cohen R, Pollak L, Kivity S, Eidlitz-Markus T, Stark B, Yaniv I, Shuper A. The mystery of electroencephalography in acute lymphoblastic leukemia. *Seizure.* 2011;20(3):194-6.
7. Korinthenberg R, Scheuring B, Boos J, Niemeyer C. On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(6):566-72.
8. Строев Е.А., ред. Патобиохимия. М.; ГОУ ВУНМЦ.2002.233с.
9. Камышников В.С., ред. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике (2-е изд., перераб. и доп.) М.; 2004.: 911с.
10. Горбачевская Н.Л. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первазивных) расстройств развития: Дис...д-ра биол. наук. М.; 2000. 261с.
11. Панюшкина С.В. Электроэнцефалографические закономерности динамики нейромедиаторных процессов у больных с невротическими расстройствами: Дис... д-ра мед. наук. М.; 2000. 307 с.
12. Румянцев А.Г., ред. Сопроводительная терапия и контроль инфекции при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Медпрактика; 2006.503с.
13. Кузнецова Е.И., Филатова Е.Н., Горбачевская Н.Л., Шестопалова И.М. Психонейрофизиологическое состояние подростков (11-16лет) с гемобластомами в процессе химиотерапии. *Детская онкология.* 2006;1: 20-4.
3. Lofstad GE1, Reinfjell T, Hestad K, Diseth TH. Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only *Acta Paediatr.* 2009;98(1):180-6.
4. Kutsenko S. A. *Osnovy toksikologii (Basics of Toxicology)*, SPb.; 2004: 395p. (in Russian)
5. Sokolova I.V. Otsenka funktsionalnogo sostoyaniya sosudov golovnogo mozga metodom dvuhkomponentnogo analiza reoentsefalogrammy: Metodicheskie rekomendatsii (*Evaluation of the functional state of the cerebral vessels by the two-component analysis reoencephalogram: Guidelines*). Moscow.; 1987: 24p. (in Russian)
6. Goldberg-Stern H, Cohen R, Pollak L, Kivity S, Eidlitz-Markus T, Stark B, Yaniv I, Shuper A. The mystery of electroencephalography in acute lymphoblastic leukemia. *Seizure.* 2011;20(3):194-6.
7. Korinthenberg R, Scheuring B, Boos J, Niemeyer C. On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 2002 Dec;39(6):566-72
8. Stroev E.A., red. *Patobiokhimiya (Patobiokhimiya editon)*, Moscow GOU VUNMTs. 2002 233p. (in Russian)
9. Kamyshnikov V.S., red. *Spravochnik po kliniko-biokhimiicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike* (2-e izd., pererab. i dop.) (*Directory of clinical and biochemical research and laboratory diagnosis (2nd ed., Rev. and additional)*) Moscow.; 2004 911p. (in Russian)
10. Gorbachevskaya N.L. Osobennosti formirovaniya EEG u detey v norme i pri raznykh tipakh obschih (pervazivnykh) rasstroystv razvitiya: Doctor's thesis (*Features of formation of the EEG in children in norm and in various types of general (pervasive) developmental disorders: Dis...Dr.s of biology sciences.* Moscow; 2000: 261p. (in Russian)
11. Panyushkina S.V. *Elektroentsefalograficheskie zakonomernosti dinamiki neyromediatornykh protsessov u bolnykh s nevroticheskimi rasstroystvami*: Doctor's thesis (*Electroencephalographic patterns of neurotransmitter dynamics processes in patients with neurotic disorders: Dis...Dr.s of medical sciences.* Moscow, MSU; 2000. 307 p. (in Russian)
12. Rumyantsev A.G., red. *Soprovoditelnaya terapiya i kontrol infektsii pri gematologicheskikh i onkologicheskikh zabolevaniyakh* (*Accompanying therapy and control of infection in hematology and oncology*) Moscow: Medical Practice; 2006: 503p. (in Russian)
13. Kuznetsova E.I., Filatova E.N., Gorbachevskaya N.L., Shestopalova I.M. Psihoneyrofiziolicheskoe sostoyanie podrostkov (11-16 let) s gemoblastozami v protsesse himioterapii (A psychoneurophysiological state of children (11-16 years) with gemoblastoses during chemotherapy). *Pediatric oncology.* 2006; 1: 20-4. (in Russian)

References

1. Malhotra AI, Welte FJ. Methotrexate-related neurotoxicity. *Pediatr Radiol.* 2010;40 Suppl 1:S174.
2. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(5):761-7.

Поступила 13.05.14
Received 13.05.14