

НЕЙРОЛЕЙКЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ КАК НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Г.В. Зырина

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России*

Нейролейкемия (НЛ) — тяжелое осложнение острого лейкоза. Наблюдали 18 больных НЛ, разнообразную неврологическую симптоматику выявили у 14. Описано четыре варианта поражения нервной системы: синдром лейкозного менингоэнцефалита (50%), синдром преимущественного поражения черепных нервов (28,6%), синдром поражения периферических нервов (14,3%), синдром локального поражения головного мозга (7,1%).

Ключевые слова: острый лейкоз, нейролейкемия

Neuroleukemia is a severe complication of acute leucosis. We examined 18 patients suffering from neuroleukemia, different neurological symptoms were detected in 14 patients. Four variants of nervous system damages are described: the syndrome of leukemic meningoencephalitis (50%), the syndrome of predominant lesion of cranial nerves (28,6%), peripheral nerves injuries (14,3%) and the syndrome of focal brain damage.

Key words: acute leucosis, neuroleucemia

Нейролейкемия (НЛ), или нейролейкоз, — одно из тяжелых осложнений острого лейкоза (ОЛ), которое ранее встречалось у 30-50% взрослых больных ОЛ и у 70% детей. С началом введения профилактики НЛ (1970-е годы) в виде раннего интратекального введения цитостатических средств это осложнение наблюдается у 5—10% больных ОЛ. Изменилась и сама клиническая картина данного осложнения. Все это рассматривается как важнейший успех современной гематологии [1, 3, 4, 9].

Возникновение НЛ обусловлено метастазированием лейкозных бластов в паутинную и мягкую мозговые оболочки головного и спинного мозга. Может наблюдаться лейкозная инфильтрация черепных и периферических нервов с разнообразными чувствительными и двигательными нарушениями. Характерными проявлениями НЛ являются внутричерепная гипертензия, менингеальный синдром и цитоз в цереброспинальной жидкости. Однако, с одной стороны, пока не сложилось представление о течении НЛ при современной тактике лечения острых гемобластозов, с другой — появление даже редуцированной неврологической симптоматики значительно ухудшает клиническое течение болезни, отягощает прогноз и требует немедленного изменения тактики проводимой терапии.

Целью данной работы являлось описание особенностей течения НЛ при современной тактике лечения ОЛ.

Пациенты и методы исследования

В течение 15 лет в гематологическом отделении областной клинической больницы г. Твери наблюдались 18 больных ОЛ (11 мужчин и 7 женщин; средний возраст 37 лет), у которых заболевание осложнилось НЛ. Диагноз НЛ у 15 больных был установлен в течение первых 1—3 дней пребывания в клинике на основании исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), у 3 — в период рецидива заболевания. Основанием для диагноза НЛ служило обнаружение в ЦСЖ цитоза выше 10 в 1 мкл и бластных клеток независимо от наличия неврологической симптоматики [4, 6]. 14 больных лечились по поводу лимфобластного ОЛ (ОЛЛ), 3 — острого миелобластного лейкоза, 1 — промиелоцитарного ОЛ. Различие в количестве наблюдавшихся больных было обусловлено тем, что НЛ при ОЛЛ развивается значительно чаще, чем при других клинико-гематологических вариантах ОЛ [7,8,10]. Диагноз во всех случаях был подтвержден результатами пунктата костного мозга.

Всем больным назначили лечение цитостатическими средствами, проводили профилактику и лечение НЛ, которая охватывала все три периода терапии ОЛ (индукция ремиссии, консолидация и поддерживающая терапия) и соответствовала современным рекомендациям [5, 6]. Проводили повторные интратекальные введения метотрексата, циторабина и дексаметазона. При этом доза внутривенно вводимых цитостатиков (винкристин, циклофосфамид, доксорубин и др.) увеличивалась в целях более интенсивного системного воздействия на основной патологический процесс. При необходимости назначали лучевую терапию с облучением главным образом головы.

*170036, Россия, Тверь, ул. Успенского, 10.

170036, Russia, Tver, Uspenskogo ul., 10.

Сведения об авторе:

Зырина Галина Виоленовна — доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России.

Адрес: 170036, г. Тверь, ул. Успенского, д. 10.

E-mail: gzyrina@yandex.ru.

Группу сравнения составили 60 больных ОЛ (72% страдали ОЛЛ), у которых клинико-лабораторные признаки НЛ отсутствовали (38 мужчин, 22 женщины; средний возраст 39 лет).

Лечение ОЛ представляет собой многоэтапный и многокомпонентный процесс, сопровождающийся большим количеством осложнений, связанных как непосредственно с самим патологическим процессом, так и с проводимой терапией. Поэтому, помимо цитостатиков (перорально, внутривенно и интратекально), больным при необходимости назначали заместительные инфузии эритроцитарной массы и тромбоцитов, проводили профилактику электролитных и коагуляционных нарушений, а также интенсивное лечение антибиотиками при возникновении инфекционных осложнений.

Результаты и обсуждение

Всем 18 больным НЛ было начато лечение указанного осложнения ОЛ в виде интратекального введения цитостатиков согласно имеющимся схемам. При этом у 14 (77,8%) больных возникли клинические признаки поражения нервной системы. Иными словами, у этих больных проявился полный клинико-лабораторный синдром НЛ в виде как типичных изменений ЦСЖ, так и разнообразных симптомов, характерных для поражения нервной системы. Неврологическая симптоматика НЛ у 11 больных возникла в остром периоде заболевания, что проявилось лихорадкой, анемией, тромбоцитопенией, оссалгиями, общей интоксикацией, кровоточностью, увеличением лимфоузлов, селезенки, гиперлейкоцитозом. Особо следует отметить, что 2 больных первоначально обратились к неврологу в связи с сильной головной болью и лишь после проведения анализа крови было высказано подозрение на ОЛ. У 3 больных полный клинико-лабораторный синдром НЛ проявился лишь в период рецидива ОЛЛ после достигнутой ремиссии, у 2 из них поражение нервной системы было его первым признаком.

У 4 пациентов на протяжении наблюдения (у 1 больного в течение 7 лет) неоднократно возникали рецидивы ОЛ, регистрировали цитоз и бласты в ЦСЖ, однако при интенсивном лечении и проведении профилактики клинических проявлений НЛ не возникло. В этих случаях можно было говорить о неполном синдроме НЛ. По-видимому, при таком варианте НЛ речь может идти о персистенции бластных клеток в мозговой ткани и о том, что эти лейкозные клетки периодически прорываются через гематоэнцефалический барьер, приводя к развитию рецидива ОЛ.

Судя по данным литературы [1, 2], изредка может наблюдаться и другой вариант неполного синдрома НЛ — неврологические признаки поражения нервной системы имеются при отсутствии в ЦСЖ выраженного цитоза и бластных клеток.

Необходимо отметить несколько особенностей течения ОЛ у больных НЛ. Они касаются как больных с полным, так и с неполным синдромом НЛ. Прежде всего следует подчеркнуть, что больные

НЛ были более молодого возраста, чем 60 больных ОЛ без указанного осложнения (соответственно $24,6 \pm 2,65$ и $44,3 \pm 4,27$ года; $p < 0,01$) при отсутствии различий в отношении пола. Далее следует отметить более тяжелое течение ОЛ у больных НЛ. Так, лейкоцитоз более $20 \cdot 10^9/\text{л}$, бластоз более $50 \cdot 10^9/\text{л}$, анемия менее 90 г/л, что считается плохими прогностическими признаками ОЛ [3], наблюдали у 12 (66,6%) больных НЛ из 18, тогда как в группе сравнения — у 15 (25%; $p < 0,001$) из 60. Высказывается мнение [9], что этот выраженный бластоз периферической крови имеет непосредственное отношение к поражению нервной системы, поскольку он вызывает лейкостаз в мелких сосудах и проникновение лейкозных клеток в окружающие ткани.

Разнообразная неврологическая симптоматика, которую выявили у 14 больных с клинически развернутой НЛ, может быть объединена в несколько синдромов.

Синдром лейкозного менингоэнцефалита наблюдали наиболее часто — у 7 (50%) из 14 больных, имевших полную клиническую картину НЛ. Обычно он развивался остро. Возникновение менингоэнцефалита у 6 больных ассоциировалось с выраженными клиническими признаками ОЛ, а у 1 он предшествовал появлению классических проявлений ОЛ, что согласуется с наблюдениями других авторов [9]. У больных появлялись сильная головная боль, тошнота, рвота, светобоязнь наряду с сонливостью, заторможенностью и нарастающей апатией. Уже в течение ближайших суток обычно выявляли признаки поражения мозговых оболочек (ригидность мышц шеи, симптом Кернига и др.), застойные диски зрительных нервов, приступы «затуманивания» зрения, поражение глазодвигательных нервов. Все это свидетельствовало о внутричерепной гипертензии, что и было подтверждено при люмбальной пункции и проведении компьютерной томографии ($n = 3$), а именно — сужение желудочков мозга.

У 3 больных с клиническими проявлениями лейкозного менингоэнцефалита наряду с признаками внутричерепной гипертензии наблюдали признаки очагового поражения головного мозга: нистагм, диплопию, девиацию языка и т. д. В течение 1—2 сут указанные симптомы становились более четкими, однако уступали нарастающим клиническим проявлениям повышения внутричерепного давления и поражения мозговых оболочек. В ЦСЖ выявляли гиперцитоз и большое количество бластных клеток (85—95%).

6 больных ОЛ с синдромом лейкозного менингоэнцефалита умерли в остром периоде заболевания, у 1 удалось добиться наступления ремиссии.

Вторым по частоте был синдром преимущественного поражения черепных нервов. Его отметили у 4 (28,6%) больных НЛ. Наиболее частым было нарушение функции глазодвигательного (III), тройничного (V) и лицевого (VII) нервов. У 1 больного НЛ проявилась двусторонним поражением лицевого нерва. У 1 больного ОЛЛ первая атака заболевания

началась с одностороннего множественного поражения черепных нервов (тройничный, лицевой, слуховестибулярный, блуждающий, подъязычный), что стало причиной обращения его первоначально к неврологу.

У 2 (14,3%) пациенток проявления НЛ были в виде поражения периферических нервов. В основе патогенеза этого синдрома лежит лейкозная инфильтрация нервов, что клинически выражалось появлением признаков полиневропатии (парестезии, снижение чувствительности, двигательные нарушения, боли, арефлексия) у одной больной и невропатией малоберцового нерва у другой.

Наиболее редким был синдром локального поражения головного мозга (1; 7,1%). Он протекал по типу псевдотумора и характеризовался грубой очаговой симптоматикой с развитием гемипареза, появлением экстрапирамидных симптомов, повторных судорожных припадков по типу джексоновской эпилепсии. Возникновение грубой неврологической симптоматики сопровождалось нарушениями со стороны черепных нервов. В ЦСЖ отмечали повышение уровня белка при нормальном цитозе (белково-клеточная диссоциация).

Дифференциальный диагноз проводили между локальным лейкоэмическим поражением мозга и кровоизлиянием в мозг. В пользу последнего предположения свидетельствовали множественные точечные и разлитые кровоизлияния в кожу и выраженная тромбоцитопения ($45 \cdot 10^9/\text{л}$). Поскольку неврологическая симптоматика у больного нарастала относительно медленно, а в ЦСЖ отметили повышение уровня белка и незначительный цитоз при отсутствии эритроцитов, мнение склонилось в пользу первого диагноза. При аутопсии выявили лейкоэмический очаг (3×4 см) в белом веществе правого полушария головного мозга и три участка лейкоэмического поражения меньшего диаметра (0,5—0,7 см).

Диагностика НЛ обычно не представляет затруднений. Основным тестом, подтверждающим диагноз специфического поражения нервной системы при ОЛ, являются прежде всего результаты исследования ЦСЖ. В ЦСЖ у всех больных НЛ обнаруживают гиперцитоз, большое количество бластов, нередко выявляют повышение уровня белка, положительные реакции Панди и Нонне—Апельта. При этом наибольшие изменения наблюдали при лейкозном менингоэнцефалите, тогда как при других вариантах поражения нервной системы они были менее выражены. Большое значение в диагностике НЛ имеет тщательное неврологическое обследование больного. Вспомогательным методом диагностики являются исследование глазного дна. При этом выявление нарастающего отека дисков зрительных нервов свидетельствует о стойком повышении внутричерепного давления. К сожалению, часто крайне тяжелое состояние больных с данной патологией не позволяет использовать для подтверждения поражения нервной системы такие методы исследования, как компьютерная или маг-

нитно-резонансная томография, электронейромиография, и др.

Своеобразие лечебной тактики ОЛ, осложненного НЛ, определяется тем, что гематоэнцефалический барьер практически непроницаем для большинства цитостатических средств. Поэтому основным методом лечения НЛ является интратекальное введение указанных выше препаратов. Последние вводили эндолумбально с интервалом 3—4 дня до полной санации ЦСЖ. Однако после нормализации цитоза и давления ЦСЖ проводили еще 2—3-кратное интратекальное введение препаратов для закрепления полученного эффекта.

Из всех 18 больных как с полным, так и неполным синдромом НЛ умерли в течение 1 мес после диагностики указанного осложнения и начала лечения 9 (50%). При этом у 6 из 9 этих больных непосредственной причиной летального исхода стала НЛ (у 5 — лейкозный менингоэнцефалит; у 1 — локальное лейкоэмическое поражение головного мозга).

В группе сравнения летальность была значительно меньше (26%), тогда как у большинства (74%; 44 из 60) больных удалось добиться ремиссии.

Ориентирами в лечении НЛ служили полная санация ЦСЖ и ликвидация неврологической симптоматики, что свидетельствовало о достижении ремиссии. Ремиссии удалось добиться у 9 из 18 больных НЛ и у 44 из 60 из группы сравнения.

Однако, как свидетельствуют данные литературы и наши данные [4, 5], лечение уже развившегося нейрорлейкоза малоэффективно. Из 9 больных НЛ у 6 (66%) возник рецидив ОЛ, тогда как в группе сравнения — у 16 (26%) из 60.

В целом интратекальное введение химиопрепаратов переносилось больными удовлетворительно, хотя относительно незначительные токсические реакции в виде головной боли, тяжести в голове, вялости, отсутствия аппетита, подъема температуры до субфебрильных значений наблюдали у половины больных. Обычно такие реакции не изменяли тактики лечения больного. Однако у 3 больных НЛ реакция на интратекальное введение цитостатиков протекала по типу токсической энцефалопатии («химический менингизм»). Как правило, после второго или третьего интратекального введения лекарств через несколько часов возникали сильная головная боль, тошнота, многократная рвота, боли в области позвоночника, повышение температуры до фебрильных значений, появлялись признаки раздражения мозговых оболочек. Обычно назначение полного покоя, дегидратационной терапии, а иногда и анальгетиков помогало купировать явления токсической энцефалопатии. Ее возникновение свидетельствовало о непереносимости больными эндолумбальных введений цитостатиков и требовало изменения лечения. В этих случаях рекомендуют лучевое лечение или возврат после перерыва к интратекальному введению одного препарата (как правило, это метотрексат или дексаметазон).

Таким образом, НЛ является весьма опасным осложнением ОЛ, которое может проявиться как в виде

полного (клинико-лабораторного), так и неполного (только изменения в ЦСЖ или только поражение нервной системы) синдрома. Неврологические проявления НЛ при ОЛ могут регистрироваться в виде лейкозного менингоэнцефалита, синдрома преимущественного поражения черепных нервов, в виде поражения периферических нервов и локального лейкозного поражения головного мозга. Развитие НЛ у больных ОЛ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и требует усиления лечения в виде как интратекального введения, так и системного применения цитостатических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гематология: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова. — СПб.: Спецлит, 2008.
2. Зырина Г.В. Множественное поражение периферической нервной системы при остром миелобластном лейкозе (опи- сание случая). // Верхневолж. мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 25—26.
3. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. М.: Медгиз, 1990.
4. Мякова Н.В., Карагунский А.И. Нейролейкемия: проблемы диагностики, профилактики и лечения // Гематол. и трансфузиол. — 2000. — № 6. — С. 37—40.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Литтера, 2009.
6. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2002. — Т. 1.
7. Филатов Л.Б. Нейролейкемия у взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Проблемы и перспективы. Часть I. Особенности диагностики и факторы риска развития нейрорецидива // Тер. арх. — 2007. — № 9. — С. 92—96.
8. Hoelzer D. Acute lymphoblastic leukemia // Hematology. — 2002. — Vol. 38 — P. 143—150.
9. Messner H.H., Griffin Y.D. Biology of acute myeloid leukemia // Clin. Haematol. — 1986. — Vol. 15, N 3. — P. 641—667.
10. Stone R.M., O'Donnell M.R., Sekeres M.A. Acute myeloid leukemia // Hematology. — 2004. — P. 98—117.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Впервые на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru открывается подписка на электронную версию нашего журнала, а также на другие журналы Издательства «Медицина». Вы можете оформить подписку на архивные номера или на отдельную заинтересовавшую вас статью из текущего или любого другого номера журнала, начиная с 2012 г. Для отдельных журналов Издательства «Медицина»:

- «Вопросы вирусологии»,
- «Детская хирургия»,
- «Молекулярная генетика, микробиология и вирусология»,
- «Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины»

открыта подписка также на текущие выпуски 2013 г.