

С.А. Кулева^{1, 2}, М.Б. Белогурова², Б.А. Колыгин¹¹ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Поздняя нейротоксичность противоопухолевого лечения у детей: часть 1

Комплексный подход играет важную роль при лечении злокачественных опухолей у детей. Тем не менее, эта терапия может привести к различным отдаленным последствиям, включая нейротоксичность. Клиническая практика нередко демонстрирует возникновение периферических и центральных нейропатий. Их патофизиология не совсем понятна. Недавние исследования показали, что нейропатии обладают гетерогенностью, особенно в анатомической локализации, а также в клинической, электрофизиологической и нейровизуальной симптоматике. В статье представлен обзор исследований по поздней нейротоксичности, возникающей после химиотерапии, хирургического и лучевого лечения.

Ключевые слова: дети, злокачественная опухоль, поздние осложнения лечения, нейротоксичность.

Существующие методы лечения злокачественных опухолей все чаще и чаще становятся предметом дискуссии (особенно агрессивные программы при локализованных формах заболевания), поскольку у 2/3 пациентов, выживших после такой терапии, в дальнейшем выявляются осложнения, нередко сопряженные с ухудшением качества жизни. В целом у 1/4 из когорты больных, имеющих хотя бы один поздний эффект-осложнение противоопухолевого лечения со стороны той или иной системы, в отдаленный период наблюдения обнаруживаются последствия, угрожающие жизни.

Чаще других и менее изученными являются поздние осложнения со стороны центральной и периферической нервной системы. Токсическое влияние цитостатиков, применяемых в схемах лечения злокачественных опухолей у детей, может проявиться не только непосредственно после такой терапии, но и в отдаленные сроки наблюдения. Чаще всего это периферические нейропатии, реже — нарушение функции черепно-мозговых нервов.

Деятельность периферической нервной системы состоит в проведении нервных импульсов от всех экстеро-, проприо- и интерорецепторов в сегментарный аппарат спинного и головного мозга и отведении от центральной нервной системы (ЦНС) регулирующих нервных импульсов к органам и тканям [1]. Большинство периферических нервов являются смешанными и содержат в своем составе двигательные, чувствительные и вегетативные волокна (рис. 1).

Симптомокомплексы поражения периферической нервной системы складываются из ряда признаков. При раздражении двигательных волокон возникают судорожные сокращения мышц (клонические и тонические судороги, миокимии), повышается механическая возбудимость мышц. Ценным признаком поражения нервных стволов является расстройство чувствительности в определенных зонах. При раздражении чувствительных волокон возникают боли и парестезии. Нередко при частичном поражении чувствительных ветвей нервов восприятие имеет неадекватную интенсивность и сопровождается крайне неприятным ощущением (гиперпатия). Гиперпатии характеризуются повышением порога возбудимости: тонкая дифференциация слабых раздражений выпадает, отсутствует ощущение теплого или прохладного, не воспринимаются легкие тактильные раздражения, имеется длительный скрытый период восприятия раздражений. Болевые ощущения приобретают взрывчатый, резкий характер с чувством неприятного, со склонностью к иррадиации. При поражении нервных стволов появляются вегетативно-трофические и вазомоторные расстройства в виде изменения цвета кожи (бледность, цианоз, гипе-

S.A. Kulyova^{1, 2}, M.B. Belogurova², B.A. Kolygin¹¹ N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Tardive Neurotoxicity of Antineoplastic Therapy in Children: Part 1

Combined modality therapy plays an important role in childhood cancer managements. Nonetheless, the treatment can lead to a different late long-term consequences, including neurotoxicity. Clinical practice demonstrates the occurrence of peripheral and central neuropathies. The physiopathology is still under study. Recent reports demonstrate that neuropathies show more heterogeneity, particularly in the anatomic sites, occurring in the clinical, electrophysiological, and neuroimaging features. The article presents an overview of tardive neurotoxicity occurring after chemotherapy, surgery, and irradiation.

Key words: children, cancer, therapy, long-term effects, neurotoxicity.

ремия, мраморность), пастозности, снижения или повышения температуры кожи, нарушения потоотделения и др.

Среди неврологических осложнений противоопухолевого лечения у детей хорошо известна периферическая полинейропатия, которая может возникнуть после использования винкристина, цисплатина, паклитаксела, талидомида и других препаратов. Существует прямая связь между выраженностью симптомов полинейропатии и дозой/длительностью приема этих лекарственных средств. Оценка степени тяжести заболевания у детей затруднена, поэтому используются объективные и субъективные критерии [2]. Субъективно ребенок может жаловаться на парестезии, нарушение чувствительности, моторной функции (провисание стопы). Объективное нейрофизиологическое обследование включает в себя исследование скорости проводимости нерва и электромиографию, которые не всегда выполнимы в детской практике в связи с болезненностью процедур.

Винкристин индуцирует развитие дистальной симметричной сенсорно-моторной нейропатии, которая, вероятно, распространяется аксональным транспортом (клеточный процесс, ответственный за движение митохондрий, липидов, синаптических пузырьков, белков и других частей клетки — органоидов — к клеточному телу нейрона и от него через цитоплазму его аксона — аксоноплазму). Подергивания в области лодыжки могут возникать уже через 2 нед после начала терапии; они, как правило, обратимы. Через 5 нед возможно появление парестезий сначала в пальцах, затем в стопе [3]. У 75% больных возникает тремор. Мышечная слабость и боль характерны для разгибателей пальцев запястья, ног и сгибателей стоп. В течение первых 2 сут могут наблюдаться судороги в бедре и голени, боли в нижней челюсти.

Возможно появление запоров и позиционной гипертензии вследствие возникновения паралитического илеуса.

У 10% больных диагностируется черепно-мозговая полинейропатия, сопровождающаяся периферической слабостью мышц и двусторонним птозом, реже возникает паралитический страбизм. Некоторые больные жалуются на изменение голоса, дизартрию и дисфагию. Полное восстановление описанных симптомов обычно происходит через 4 мес после завершения лечения. S.S. Moudgil и J.E. Riggs дали описание такого редкого осложне-

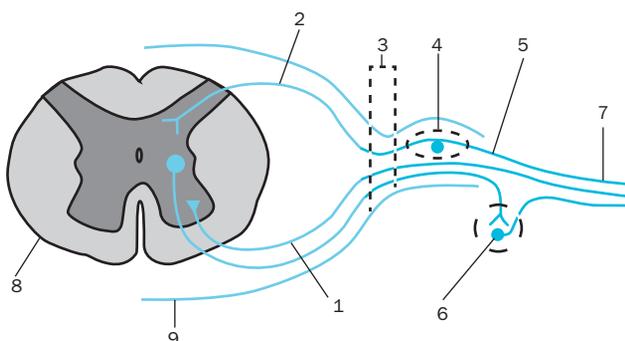


Рис. 1. Формирование спинномозгового нерва
Примечание. 1 — передний корешок; 2 — задний корешок; 3 — корешковый нерв; 4 — спинномозговой узел; 5 — спинальный нерв (канатик); 6 — узел симпатического ствола; 7 — периферический нерв (сплетение).

ния, возникающего после использования винкристина, как молниеносный тетрапарез [4]. Мышечная слабость с арефлексией и средней степенью нарушений чувствительности сопровождается повышением белка и осадочных проб в ликворе. В самых тяжелых случаях происходит прогрессирование с развитием синдрома Гийена–Барре.

На электромиограмме специфическими для винкристиновой полинейропатии являются денервация с появлением потенциалов фибрилляций и снижением числа моторных единиц в мышцах дистальных отделов конечностей.

Риск появления этого осложнения особенно высок у детей. Предрасполагающими факторами могут быть кахексия, постельный режим, преморбидные заболевания периферических нервов (болезнь Шарко–Мари–Тута, особенно тип IA). Винкристиновую нейротоксичность усугубляет одновременное использование в лечении итраконазола [5].

Применение цитостатиков может привести к сенсорной нейропатии, основными симптомами которой являются симметричные парестезии и нарушение чувствительности по типу «чулок» и «перчаток». Мышечная слабость чаще представлена в проксимальных отделах. По данным ряда авторов, это осложнение встречается у 1–100% пациентов [6, 7]. В отличие от винкристиновой полинейропатии после талидомида симптомы могут проявляться длительное время и не регрессируют. Дозовременной связи для талидомида не выявлено. Только в исследовании F.M. Molloy и соавт. кумулятивная доза препарата служила фактором риска для развития нейропатии [6].

Цисплатин. Последствием введения препарата у 76% больных является сенсорная периферическая нейропатия, ее клинические симптомы — парестезии, дизестезии. Мишенью для этого препарата служат задние корешки [8]. Клиническая картина заболевания обычно стертая, поэтому для выявления данного вида нейропатии используют нейропсихологические тесты. Двигательные нарушения минимальны, но их выраженность может увеличиваться при низком содержании магния в сыворотке крови. Цисплатин обладает дозозависимой токсичностью, которую можно уменьшить при совместном применении с амифостином [9].

Электромиография нередко показывает нарушение проводимости по чувствительному нерву; состояние двигательных волокон, как правило, остается в норме.

Таксаны вмешиваются в микротубулярно обоснованный аксональный транспорт. С паклитакселом связано развитие обратимой дозозависимой дистальной сенсорной нейропатии (дизестезии, нарушения чувствительности). Двигательные изменения в виде мышечной слабости, нарушения походки диагностируются редко. M. Markman и соавт. обнаружили, что у 25% больных, лечившихся комбинацией паклитаксела и карбоплатина, возникла периферическая полинейропатия, причем у 40% из них симптомы не регрессировали к 4-му циклу лечения [10].

По данным P.H.E. Hilkens и соавт., комбинация доцетаксела с цисплатином часто ассоциируется с появлением чувствительной нейропатии: при дозе доцетаксела более 200 мг/м² у 74% больных возникает слабовыраженная симптоматика [11]. R. Fazio и соавт. указывают на дозу

540 мг/м², которая сопряжена с появлением сенсорно-моторной нейропатии [12]. Нейротоксичность высокодозного паклитаксела (825 мг/м²) уменьшает использование глутамина.

Токсичность **ифосфамида** проявляется судорожным синдромом, нарушениями зрения, слуха, появлением зрительных галлюцинаций, экстрапирамидными расстройствами и, реже, прогрессирующей необратимой комой. Интересен тот факт, что зрительные галлюцинации возникают при закрытых глазах и исчезают при открытых. Степень энцефалопатии зависит от дозы препарата и режима введения: при продленной инфузии нейротоксичность ифосфамида меньше [13]. Симптомы могут усиливаться при совместном применении с барбитуратами.

Одним из новых препаратов, обладающих дозозимитирующей нейротоксичностью, является **неларабин** (2-amino-9-b-darabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine), показанием к применению которого служат резистентные формы Т-клеточных лейкозов и неходжкинских лимфом. По данным S.L. Berg и соавт., из общего числа больных (151 пациент), получивших хотя бы одно введение неларабина, у 27 (18%) был зафиксирован 31 эпизод тяжелой нейротоксичности (3–4-й степени). Симптомами периферической нейропатии были сенсорные и моторные проявления в виде слабости, онемения, парестезии, преимущественно в нижних конечностях. У 28% больных, получивших дозу более 900 мг/м², и у 17% — дозу менее 650 мг/м², развились те или иные центральные и периферические неврологические побочные эффекты, а именно эпилептический статус, головные боли, сонливость, слабость в конечностях, наступающая через 2 нед после введения неларабина, вплоть до развития синдрома Гийена–Барре. Нейротоксичность усугублялась интратекальным введением цитостатиков и проведением ЦНС-облучения [14].

ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Индукцированная лейкоэнцефалопатия — это следствие использования краниального облучения и/или моно-/полихимиотерапии с использованием метотрексата. В патологической картине превалирует демиелинизация с потерей олигодендроглии, появление фокальных или диффузных полей некроза в белом веществе головного мозга, микроангиопатии, дистрофическая кальцификация и глиальное воспаление. Заболевание не распространяется на корковое серое вещество и подкорковые волокна. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявляются кальцификаты (особенно в базальных ганглиях), гиподенсные очаги и расширение субарахноидального пространства (рис. 2).

Классификация лейкоэнцефалопатии по магнитно-резонансной томографии (МРТ) была представлена R.D. Zimmerman и соавт.:

- IV степень определяется как диффузное изменение белого вещества, распространяющееся от желудочков до медуллярного соединения;
- III степень — появление полос гиперинтенсивности различных по толщине с формированием ровных краев вокруг желудочков;
- II степень — появление тонкой непрерывной линии гиперинтенсивности вокруг желудочков;

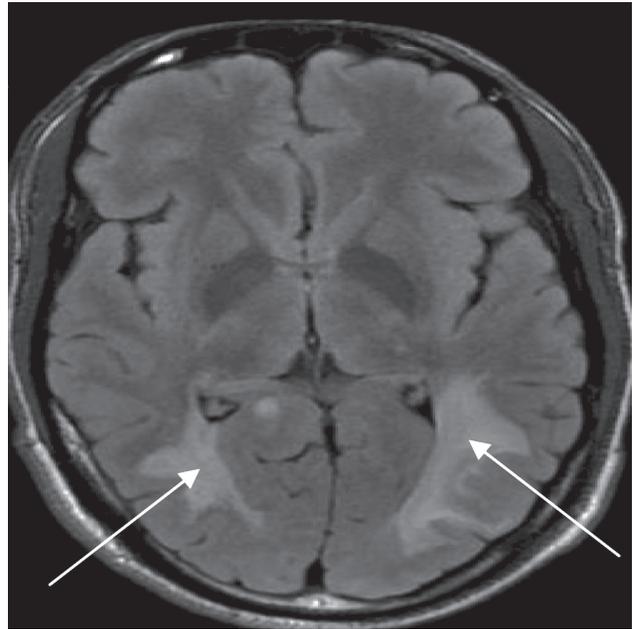


Рис. 2. КТ-изображение: поражение белого вещества теменно-затылочных областей (стрелки)

- I степень — прерывистая перивентрикулярная гиперинтенсивность;
- 0 степень — отсутствие изменений [15].

Клиническими симптомами лейкоэнцефалопатии могут быть деменция, фокальные двигательные нарушения, судорожный синдром, атаксия и внезапная смерть. Краниальное облучение может также привести к интеллектуальному и когнитивному расстройству, нарушающему умственное развитие; изменению концентрации внимания и дефициту памяти, визуально-пространственной обработке информации, изменениям невербальной памяти и соматосенсорной функции.

Среди факторов, увеличивающих риск появления лейкоэнцефалопатии, после краниального облучения выделяют дозу (больше 7 Гр) и объем лучевой терапии (ЛТ), возраст пациента, режим фракционирования [16]. Развитие III–IV степени выраженности лейкоэнцефалопатии чаще связано с облучением всего головного мозга, чем с локальным облучением (50 против 14%).

В последние годы большое внимание уделяется метотрексатиндуцированной лейкоэнцефалопатии. Причиной перивентрикулярного повреждения является задержка клиренса метотрексата из желудочков [17]. В исследование D. Mahoney и соавт. включены сведения о 23 детях с острым лимфобластным лейкозом без первичного поражения ЦНС, лечившихся по программе Группы по изучению опухолей у детей (Pediatric Oncology Group, POG) без краниального облучения [18]. Было выделено 3 группы больных: в группе А пациенты получали по 1000 мг/м² метотрексата + 6-меркаптопурин; в группе В — низкие пероральные дозы препарата + 6-меркаптопурин; в группе С — только метотрексат в дозе 1000 мг/м². У 39% больных развились те или иные изменения в головном мозге, обнаруженные при КТ и МРТ, при этом достоверно чаще лейкоэнцефалопатия диагностировалась в группах А и С, чем в группе В (75 и 77 против 15%, соответственно).

Механизм развития индуцированной метотрексатом лейкоэнцефалопатии не совсем ясен. Возможно, он связан с истощением запасов фолатов в головном мозге, увеличением концентрации гомоцистеина и токсичных нейротрансмиттеров, что сопровождается эндотелиальным воспалением [18].

БОЛЕЗНЬ МОЙАМОЙА

Постлучевые цереброваскулярные заболевания (болезнь Мойамойа) можно разделить на 2 типа:

- ранние (на 1–20-й нед ЛТ), причина развития: постепенное сужение сосудов головного мозга и геморрагии;
- поздние (через 7 лет – 24 года после облучения), связанные с окклюзией и стенозом церебральных сосудов и развитием коллатеральной базальной сети.

Поздняя форма церебральной васкулопатии приводит к ишемии в виде транзиторных ишемических атак или инфарктам мозга, что нередко сопровождается судорожным синдромом, мышечной гипотонией и деменцией. Чаще всего возникает сужение больших артерий основания мозга, терминальной части внутренней сонной артерии и проксимальной части средней и передней мозговой артерии. В 1995 г. M. Bitzer и H. Topka описали 40 случаев радиационно-индуцированных окклюзивных церебральных вазопатий, из них 77% пришлось на долю детей до 18 лет (49% пациентов моложе 4 лет и 18% на момент облучения были в возрасте до одного года) [19]. В 85% наблюдений симптомы появлялись в первые 8 лет после завершения лечения. Среди взрослых эти последствия встретились реже (33 против 62%). Из факторов риска, предрасполагающих к развитию болезни Мойамойа, выделяют возраст на момент ЛТ моложе 5 лет, наличие у ребенка нейрофиброматоза I типа, облучение гипоталамо-хиазмальной области в дозе свыше 50 Гр.

ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ АНЕВРИЗМА

Несколько реже после проведения ЛТ диагностируются аневризмы. В 1997 г. F.K. Jensen и A. Wagner описали 13 случаев индуцированных интракраниальных аневризм, выявленных через 10 мес – 21 год после облучения [20]. Не найдено прямой корреляции между дозой ЛТ и риском развития аневризмы.

ПОСЛУЧЕВОЙ НЕКРОЗ

У 5% детей после ЛТ через 6 мес – 2 года может появиться постлучевой некроз. Риск его развития увеличивается с повышением суммарной дозы облучения (более 55 Гр) и дозы фракционирования (более 2 Гр) [21, 22]. Некроз чаще всего связан с поражением эндотелия мелких артерий и артериол, а также с вовлечением белого вещества в связи с высокой чувствительностью олигодендроглии к ионизирующему излучению. С течением времени стенка сосудов утолщается, что сопровождается развитием тромбоза, результатом чего является ишемия мозговой ткани. Другой механизм развития некроза — селективное воспаление олигодендроглии и, как следствие, демиелинизация. Часто возникают нарушения

в системе фибринолиза с исчезновением активатора тканевого плазминогена и увеличением содержания активатора урокиназного плазминогена. Эти ферментные нарушения приводят к вазогенному и цитотоксическому отеку. Один из механизмов, усугубляющих некроз, — аутоиммунный [23].

Риск появления радионекроза увеличивается при использовании интерстициальной брахитерапии, стереотаксической радиохирургии, гамма-ножа. Наиболее часто некроз диагностируется после облучения дозой 10 Гр объема больше 10 см³. Облучение всего головного мозга с повышением риска не коррелирует [24].

В единичных случаях возможно спонтанное разрешение постлучевого некроза.

ПОСЛУЧЕВАЯ МИЕЛОПАТИЯ

Ранняя постлучевая миелопатия развивается через 6 нед – 6 мес от начала облучения и характеризуется появлением знака Лермитта, т.е. парестезией (покалывание, острые боли) в конечностях и туловище при опускании головы. Полное разрешение этого патологического состояния происходит через 2–9 мес. В основе его лежит демиелинизация задних рогов спинного мозга и латерального спиноталамического пути, связанная с воспалением олигодендроглии.

Поздняя постлучевая миелопатия является более грозным осложнением и диагностируется у 1–12,5% больных. Данное состояние сопровождается появлением острой и прогрессирующей пара- или тетраплегии, нарушением чувствительности и функции тазовых органов [25]. В патогенезе ведущую роль играют демиелинизация и потеря аксонов, некроз спинного мозга, васкулит, утолщение сосудистой стенки, телеангиоэктазии, фибриноидный и периваскулярный фиброз [26]. Риск развития миелопатии четко связан с дозой фракционирования (более 2 Гр) и суммарной очаговой дозой (более 6 Гр).

МИЕЛОПАТИЯ, ВОЗНИКАЮЩАЯ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Этиология химиоиндуцированных миелопатий до конца не ясна. Известен прямой токсический эффект препаратов (метотрексата, цитозин-арабинозида, тиотепы), уменьшающих уровень фолатов в спинном мозге.

Чаще всего миелопатии возникают после интратекального введения метотрексата, особенно при менингеальных формах злокачественного заболевания, так как в этих ситуациях увеличивается концентрация препарата в спинномозговой жидкости, и пролонгируется его экспозиция.

Другим лекарственным средством, вызывающим миелопатию, является цитозин-арабиозид [27]. S.F. Dunton и соавт. описали 23 случая появления миелопатии после интратекального введения препарата: у 10 больных не имелось признаков нейролейкемии, у 2 была переходящая параплегия, 8 пациентов умерли, 3 находились на аппарате искусственной вентиляции легких; у остальных симптомы параплегии персистировали. Из неблагоприятных факторов риска авторы выделяют сочетанное введение интратекального и внутривенного высокодозного цитозин-арабинозида [27]. J. Watterson и соавт. к факторам риска относят первичное облучение спинного

Таблица. Базовые принципы медицинского наблюдения за взрослыми, излеченными в детстве от злокачественного новообразования [29]

Принципы наблюдения за взрослыми, излеченными в детстве от злокачественного заболевания
<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдение от постановки первичного диагноза до возможной смерти (независимо от возраста) • Постоянный контакт между пациентом и координатором, который может организовать необходимое обследование и лечение у любого «узкого» специалиста • Многопрофильная бригада врачей с постоянной связью между единым координатором, специалистами-онкопедиатрами и взрослыми онкологами • Наблюдение за общим здоровьем пациента (а не только пораженной системой или органом), что включает его семью, культурную и духовную жизнь

мозга, тотальную дозу облучения (более 30 Гр) и ежедневное введение препарата [28].

К симптомам миелопатии, вызванной введением химиопрепаратов, относятся мышечная слабость и паралич, нарушение чувствительности, связанное с поражением грудного и поясничного отделов позвоночника, нарушение функции тазовых органов (парез кишечника, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря). Постцитостатический некроз может развиваться как в сером (латеральные и задние рога), характерном для метотрексатиндуцированной миелопатии, так и в белом веществе спинного мозга (миелин) после введения цитозин-арабинозида [28].

Прогноз описанных миелопатий крайне неблагоприятный, и большинство детей погибает от персистирующей параплегии.

Планомерное изучение отдаленных последствий лечения рака у детей, начавшееся в 90-х гг. прошлого столетия, в настоящее время необходимо проводить по двум направлениям, специально создаваемым научными группами и на базе отделений для обследования и лечения взрослых, которые в детстве страдали той или иной формой злокачественного процесса. Основные принципы наблюдения за взрослыми, излеченными в детстве от злокачественного заболевания, приведены в таблице.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболевания нервной системы. СПб.: Из-во «Политехника». 2002. 399 с.
2. Postma T.J., Heimans J.J. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol.* 2000; 11: 509–13.
3. Pal P.K. Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. *Electromyog Clin Neurophysiol.* 1999; 39: 323–30.
4. Moudgil S.S., Riggs J.E. Fulminant peripheral neuropathy with severe quadriparesis associated with vincristine therapy. *Ann Pharmacother.* 2000; 34: 1136–8.
5. Jeng M.R., Feusner J. Itraconazole-enhanced vincristine neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 18: 137–42.
6. Molloy F.M., Floeter M.K., Syed N.A., Sandbrink F., Culcea E., Steinberg S.M., Dahut W., Pluda J., Kruger E.A., Reed E., Figg W.D. Thalidomide neuropathy in patients treated for metastatic prostate cancer. *Muscle Nerve.* 2001; 24: 1050–7.
7. Calabrese L., Fleischer A.B. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med.* 2000; 108: 487–95.
8. Hartmann J.T., Kollmannsberger C., Kanz L., Bokemeyer C. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer.* 1999; 83: 866–9.
9. Planting A.S.T., Catimel G., deMulder P.H.M., de Graeff A., Höppener F., Verweij J., Oster W., Vermorken J.B. Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. *Ann Oncol.* 1999; 10: 693–700.
10. Markman M., Kennedy A., Webster K., Kulp B., Peterson G., Belinson J. Neurotoxicity associated with a regimen of carboplatin (AUC 5–6) and paclitaxel (175 mg/m² over 3 h) employed in the treatment of gynecologic malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001; 127: 55–8.
11. Hilkens P.H.E., Pronk L.C., Verweij J., Vecht C.J., van Putten W.L., van den Bent M.J. Peripheral neuropathy induced by combination chemotherapy of docetaxel and cisplatin. *Br J Cancer.* 1997; 75: 417–22.
12. Fazio R., Quattrini A., Bolognesi A. Docetaxel neuropathy: a distal axonopathy. *Acta Neuropathol.* 1999; 98: 651–3.
13. Cerny T., Küpfer A. The enigma of ifosfamide encephalopathy. *Ann Oncol.* 1992; 3: 679–81.
14. Berg S.L., Blaney S.M., Devidas M., Lampkin T.A., Murgu A., Bernstein M., Billett A., Kurtzberg J., Reaman G., Gaynon P., Whitlock J., Krailo M., Harris M.B. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (15): 3376–82.
15. Zimmerman R.D., Fleming C.A., Lee B.C.P., Saint-Louis L.A., Deck M.D. Periventricular hyperintensity as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. *Am J Neuroradiol.* 1986; 7: 13–20.
16. Constine L.S., Konski A., Ekholm S., McDonald S., Rubin P. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 15: 319–30.
17. Duffner P.K., Cohen M.E., Berger P., Parthasarathy K.L., Bakshi S., Ettinger L.J., Freeman A. Abnormalities of CT scans and altered methotrexate clearance in children with central nervous system leukemia. *Ann Neurol.* 1981; 10: 286–287.
18. Mahoney D., Shuster J., Nitschke R. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy. A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 1712–22.
19. Bitzer M., Topka H. Progressive cerebral occlusive disease after radiation therapy. *Stroke.* 1995; 26: 131–6.
20. Jensen F.K., Wagner A. Intracranial aneurysm following radiation therapy for medulloblastoma. *Acta Radiol.* 1997; 38: 37–42.

21. Tandon N., Vollmer D.G., New P.Z., Hevezi J.M., Herman T., Kagan-Hallet K., West G.A. Fulminant radiation-induced necrosis after stereotactic radiation therapy to the posterior fossa. *J Neurosurg.* 2001; 95: 507–12.
22. Marks J.E., Wong J. The risk of cerebral radionecrosis in relation to dose, time and fractionation. *Prog Exp Tumor Res.* 1985; 29: 210–8.
23. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy – and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* 2000; 217: 377–84.
24. Chin L.S., DiBiase S. Radiation following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow-up. *J Neurosurg.* 2001; 94: 899–904.
25. Liu C.Y., Yim B.T., Wozniak A.J. Anticoagulation therapy for radiation-induced myelopathy. *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 188–91.
26. Rampling R., Symonds P. Radiation myelopathy. *Curr Opin Neurol.* 1998; 11: 627–32.
27. Dunton S.F., Nitschke R., Spruce W.E., Bodensteiner J., Krous H.F. Progressive ascending paralysis following administration of intrathecal and intravenous cytosine-arabioside. A Pediatric Oncology Group Study. *Cancer.* 1986; 57: 1083–8.
28. Watterson J., Toogood I., Nieder M., Morse M., Frierdich S., Lee Y., Moertel C.L., Priest J.R. Excessive spinal cord toxicity from intensive central nervous system-directed therapies. *Cancer.* 1994; 74: 3034–41.
29. Oeffinger K.C. Longitudinal risk-based health care for adult survivors of childhood cancer. *Current. Probl. Cancer.* 2003; 27: 143–67.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, врач детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник группы терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава РФ

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **тел.:** +7 (921) 335-75-88,

e-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Белогурова Маргарита Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава РФ, заведующая отделением детской онкологии и гематологии Городской клинической больницы № 31 Санкт-Петербурга

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **e-mail:** deton.hospital31@inbox.ru

Колыгин Борис Александрович, доктор медицинских наук, профессор, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.