

Е.И. Кузнецова

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

# Влияние программной химиотерапии на функциональное состояние головного мозга у детей с лимфоидными опухолями

Целью работы была оценка функционального состояния головного мозга, поиск ЭЭГ-предикторов нейротоксичности при программной химиотерапии у детей с лимфоидными опухолями (ЛО). Обследованы 20 детей в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст 10 лет) с ЛО, из них 12 — с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 8 — с неходжкинской лимфомой (НХЛ). Все пациенты получали лечение по программе *m-BFM-90* (для ОЛЛ — *mALL-BFM-90*, для НХЛ — *mNHL-BFM-90*). Проводили ЭЭГ-исследование с топографическим картированием до начала лечения и в период программной химиотерапии. Группу контроля составили здоровые ровесники. В период лечения у детей с ЛО имелись нейротоксические проявления: головная боль, нарушение настроения, сонливость, апатия, агрессивность. По степени выраженности проявлений нейротоксичности пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу ( $n = 10$ ) составили дети с признаками нейротоксичности на фоне лечения; 2-ю группу ( $n = 10$ ) — пациенты без проявлений или с минимальными признаками нейротоксичности. Установлено, что до начала лечения ЭЭГ у детей с ЛО отличались от группы контроля. У пациентов 1-й группы эти различия значительно выражены за счет увеличения дельта-активности и снижения альфа- и бета-1-активности. В процессе химиотерапии у пациентов с проявлениями нейротоксичности обнаружено значимое увеличение значений спектральной плотности (СП) бета-активности в период химиотерапии, что является коррелятом нейротоксичности. Снижение, по сравнению с нормой, индекса альфа- и бета-активности, повышение СП дельта- и тета-активности (3–5 Гц) являются ЭЭГ-предикторами нейротоксичности.

**Ключевые слова:** дети в возрасте от 4 до 15 лет, лимфоидные опухоли, химиотерапия, нейротоксичность, электроэнцефалограмма.

## ВВЕДЕНИЕ

У детей с лимфоидными опухолями (ЛО) химиотерапия является основным методом лечения, однако вместе с противоопухолевым эффектом многие препараты оказывают побочное влияние на функции центральной нервной системы (ЦНС). Опухолевый процесс сам по себе сопровождается выраженной эндогенной интоксикацией, которая непосредственно действует как нейротоксический компонент и приводит к нарушению нормального функционирования мозга [1]. Основным биологическим мето-

дом оценки изменения функционального состояния мозга может быть количественная электроэнцефалография (ЭЭГ). Именно поэтому на современном этапе актуально не только определение влияния программной химиотерапии на функции ЦНС, но и прогноз нейротоксичности по показателям ЭЭГ.

Целью работы была оценка функционального состояния головного мозга у детей с лимфоидными опухолями, получающих программную химиотерапию, и поиск ЭЭГ-предикторов нейротоксичности.

E.I. Kuznetsova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

## Chemotherapy Influence on the Functional State of the Brain in Children with Lymphoid Tumors

The aim of this work was assessment of the brain functional state and to find an electroencephalogram (EEG)-predictors of neurotoxicity in children with lymphoid tumors (LT) under chemotherapy. 20 children aged 4–15 years (mean age 10) with lymphoid tumors were observed: 12 — ALL, 8 — NHL. All patients obtained treatment scheme *m-BFM-90* (for ALL — *mALL-BFM-90*, for NHL — *mNHL-BFM-90*). EEG with topographical mapping, have been done. The evaluation of brain bioelectrical activity was done prior treatment, after induction, protocol-M, and after chemotherapy course by *m-BFM-90*. The healthy children were allocated to the control group. In process of chemotherapy in children with LT were manifestations of neurotoxicity: headache, disturbance of mood, somnolence, apathetic, aggressive behavior. According to the grade of the manifestations of neurotoxicity patients were divided into two groups: 1 group — children with manifestations of neurotoxicity during the treatment ( $n = 10$ ); 2 group — children without, or with the minimal manifestations of neurotoxicity ( $n = 10$ ). It was established, that EEG in the children with LT before chemotherapy treatment differs from healthy control group. In patients of 1 group those changes were considerably expressed: increased of delta-activity, decreased of alpha- and beta-1-activity. In patients with manifestations of neurotoxicity exposed significant increase of the spectral density in a band beta-activity in the process of chemotherapy, are the EEG-correlates of the neurotoxicity. The EEG-predictors of neurotoxicity in process of the chemotherapy were decreased of the indexes of alpha-and beta-activity, escalation of the spectral density delta- and theta-activity 3–5 Hz prior treatment in comparison with healthy control group.

**Key words:** children (4–15years), lymphoid tumors, chemotherapy, neurotoxicity, electroencephalogram.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 20 детей в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст 10 лет) с ЛО, из них 12 с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 8 с неходжкинской лимфомой (НХЛ), которые находились на лечении в отделении химиотерапии гемобластозов Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина». Все пациенты получали лечение по модифицированной программе mBFM-90 (для больных с ОЛЛ — mALL-BFM-90, для больных с НХЛ — mNHL-BFM-90). Группу контроля составили здоровые дети того же возраста и пола. Обследование проводили до начала лечения, после индукции ремиссии, после протокола М (введение метотрексата в высоких дозах — 1–5 г/м<sup>2</sup>) и после окончания лечения. Электроэнцефалографию (ЭЭГ) проводили на 16-канальном компьютерном нейрокатографе «Нейро-КМ» (Россия). Электроды располагали по международной схеме «10–20». Запись ЭЭГ осуществляли монополярно в состоянии расслабленного бодрствования при закрытых и открытых глазах. В качестве функциональных нагрузок применяли реакцию активации, ритмическую фотостимуляцию и 3-минутную произвольную гипервентиляцию. Визуальную оценку ЭЭГ проводили по классификации Е.А. Жирмунской (1991), адаптированной для детского возраста (Н.Л. Горбачевская, 2000). Выделяли следующие типы:

- организованный с преобладанием альфа-ритма в затылочных областях коры (амплитуда не ниже 40 мкВ) и невысоким уровнем медленноволновой активности, не превышающим по амплитуде основную активность;
- дезорганизованный тип с наличием альфа-ритма. К этому типу относятся ЭЭГ, содержащие ритмическую альфа-активность в количестве меньшем, чем в организованном типе, и высокий процент медленных колебаний;
- десинхронный тип, для которого характерна сниженная амплитуда колебаний (ниже 30 мкВ) с участками полиритмической активности низкой амплитуды;
- патологические типы ЭЭГ с наличием эпилептиформной активности, преобладанием медленноволновой активности (дельта- и тета-волн) при отсутствии альфа-ритма [2].

Количественную обработку данных осуществляли методом быстрого преобразования Фурье с применением компьютерной системы анализа и топографического картирования электрической активности мозга Brainsys (Россия), разработанной А.А. Митрофановым. В анализ включали не менее 12 четырехсекундных отрезков без артефактной записи ЭЭГ. Результаты спектрального анализа ЭЭГ выводили в виде абсолютных значений спектральной плотности (СП) в частотных диапазонах (от 0 до 30 Гц с шагом 1 Гц). Спектральные параметры ЭЭГ каждого пациента сравнивали с нормативным нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (Н.Л. Горбачевская, Л.П. Якупова) для своего пола и возраста [3]. Использовали натуральный логарифм мощности или относительной мощности (LnPower, LnRelPower) как параметры, имеющие нормальное распределение. Уровень корреляционных связей оценивали по критерию Пирсона. Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ

Statistica 6.0. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период проведения программной химиотерапии (ХТ) у детей с ЛО отмечались нейротоксические проявления: головная боль, нарушение настроения, сонливость, апатия, агрессивность. По степени выраженности нейротоксических проявлений на фоне химиотерапии пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу ( $n = 10$ ) составили пациенты с проявлениями нейротоксичности на фоне лечения; во 2-ю группу ( $n = 10$ ) включены пациенты без / с минимальными проявлениями нейротоксичности.

До начала лечения в фоновой ЭЭГ у детей с ЛО 1-й группы регистрировали билатеральные всплески дельта- и тета-волн (3–5 Гц) амплитудой выше 120 мкВ с преобладанием в лобно-центральных отведениях. Альфа-активность слабо и умеренно выраженная, с амплитудой до 40 мкВ регистрировалась преимущественно в центральных областях коры. Количественный анализ ЭЭГ выявил уменьшение значений спектральной плотности альфа- (11–13 Гц) и бета-активности (21–25 Гц;  $p < 0,05$ ) в центральных и затылочных областях, а также увеличение СП в дельта- (3 Гц) и тета- (4–6 Гц) полосе частот в лобных отведениях ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми сверстниками. Изменения указывали на определенную дисфункцию дизэнцефальных структур и, вероятно, были обусловлены влиянием опухолевого процесса [4]. В 1-й группе до начала лечения организованный тип ЭЭГ встречался в 2 (20%) наблюдениях, дезорганизованный с альфа-ритмом — в 2 (20%), дезорганизованный без альфа-ритма — в 4 (40%), десинхронный — в 2 (20%).

Во 2-й группе до лечения на ЭЭГ регистрировали альфа-активность амплитудой 40–50 мкВ в затылочных областях, в передних областях регистрировали волны дельта- и тета-диапазона (3–4 Гц) амплитудой 30 мкВ. Количественный анализ ЭЭГ показал увеличение дельта- и тета-частот в лобных областях и снижение индекса бета-колебаний ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми сверстниками. Во 2-й группе дезорганизованный с альфа-ритмом тип ЭЭГ зарегистрирован у 4 (40%) пациентов, организованный — у 2 (20%), десинхронный — у 2 (20%), дезорганизованный без альфа-ритма — у 2 (20%).

Выявлены значимые различия ЭЭГ-показателей между исследуемыми группами до начала лечения.

Количественный анализ ЭЭГ до лечения выявил у пациентов 1-й группы уменьшение в полосе бета-1 частот (16–17 Гц) в лобных областях ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами 2-й группы (рис. 1).

В процессе химиотерапии количественный анализ ЭЭГ показал, что в 1-й группе по сравнению со 2-й выявлено уменьшение альфа-активности (9–11 Гц) во всех отведениях ( $p < 0,05$ ), увеличение дельта- (1,5–2 Гц) и тета-частот (6–7 Гц) в лобных и теменных областях ( $p < 0,05$ ; рис. 2).

Выявлены ЭЭГ-различия в каждой группе в период программной химиотерапии.

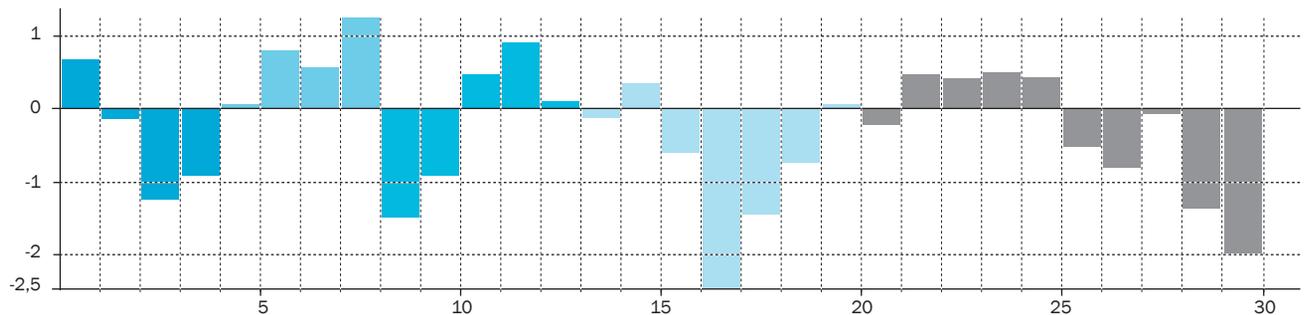
В 1-й группе после химиотерапии обнаружено уменьшение альфа-1-активности (8 Гц) в центральных и затылочных областях ( $p < 0,05$ ), увеличение бета-1 (17 Гц) и бета-2

активности (20–22 Гц) в лобно-центральных и затылочных областях ( $p < 0,01$ ) по сравнению с началом лечения (рис. 3).

Снижение амплитуды СП в альфа-полосе частот и увеличение значений СП бета-диапазона, возможно, связано с повышенной активацией подкорковых структур на фоне снижения функциональной активности префронтальной коры под влиянием химиотерапии. В этот период у детей нарастали клинические проявления нейротоксичности: у 6 пациентов были жалобы на головную боль, у 3 отмечалась апатия. У 1 ребенка развились судороги, что сопровождалось на ЭЭГ билатеральными вспы-

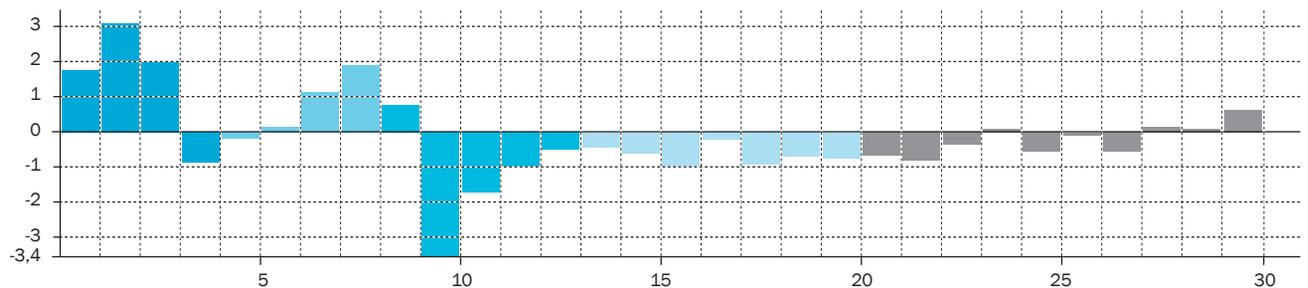
сками и пароксизмальными комплексами. Обнаружена прямая зависимость между клиническими симптомами нейротоксичности и дельта-/тета-активностью ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,01$ ). Визуальный анализ ЭЭГ на фоне химиотерапии показал, что в 1-й группе у 4 (40%) детей был дезорганизованный с альфа-ритмом тип ЭЭГ, у 2 (20%) — дезорганизованный без альфа-ритма, у 4 (40%) — десинхронный тип. Необходимо отметить, что поражения ЦНС не было ни у одного пациента.

Во 2-й группе после терапии увеличивались амплитуда и индекс альфа-активности в затылочных областях. Количественный анализ ЭЭГ выявил повышение значений



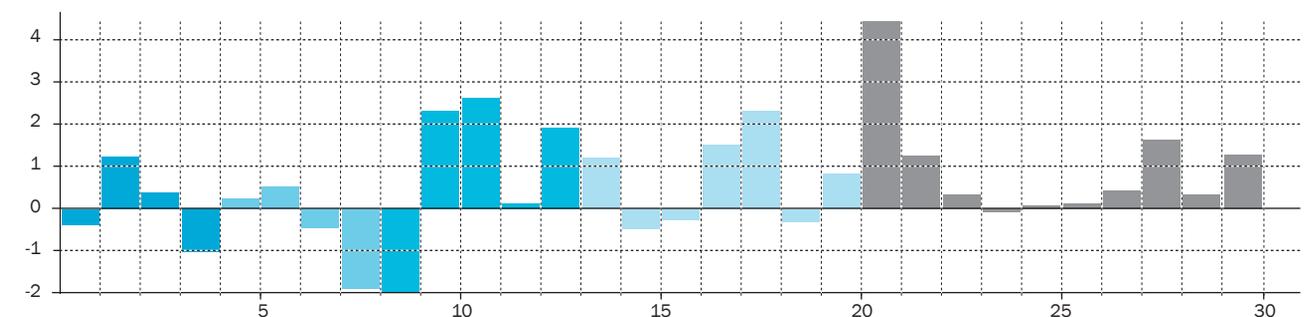
**Рис. 1.** Результат сравнения значений процентной плотности спектра (Power%) ЭЭГ двух групп детей с лимфоидными опухолями до начала лечения (отведение от лобной области — F4)

*Примечание.* По оси X: частотные значения спектра ЭЭГ (Гц). По оси Y: значения критерия T. Значимо отличны от нуля:  $-2,1 > T > 2,1$  ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе выявлено значимое уменьшение в полосе бета-1 (16–17 Гц;  $p < 0,05$ ) по сравнению со 2-й группой.



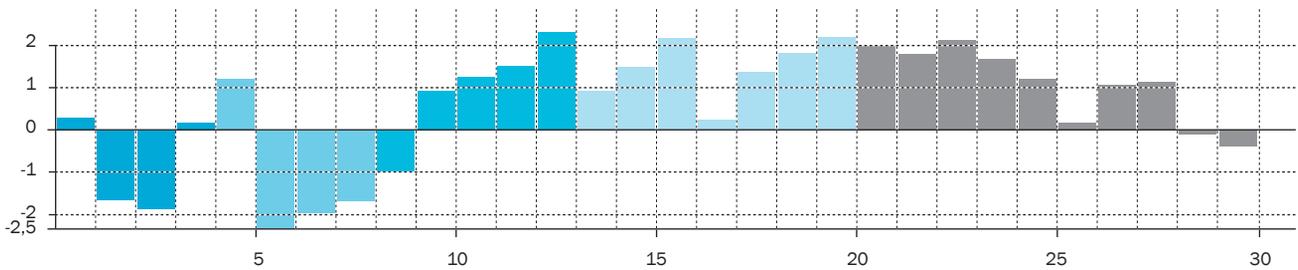
**Рис. 2.** Результат сравнения значений процентной плотности спектра (Power%) ЭЭГ двух групп детей с лимфоидными опухолями после химиотерапии (отведение от лобной области — F3)

*Примечание.* Обозначения такие же, как на рис. 1. Значимо отличны от нуля:  $-2,1 > T > 2,1$  ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе выявлено значимое уменьшение в полосе альфа- (9–11 Гц) ( $p < 0,05$ ), значимое увеличение в полосах частот тета- (6–7 Гц;  $p < 0,05$ ) и дельта- (1,5, 2,0 Гц;  $p < 0,05$ ) по сравнению с 2-й группой.



**Рис. 3.** Результат попарного сравнения значений процентной плотности спектра (Power%) ЭЭГ до и после лечения в 1-й группе пациентов (отведение от левой теменной области — P3)

*Примечание.* Обозначения те же. Значимо отличны от нуля:  $-2,1 > T > 2,1$  ( $p < 0,05$ ). После химиотерапии выявлено уменьшение в полосе альфа-1 (8 Гц;  $p < 0,05$ ), увеличение бета-1 (17 Гц;  $p < 0,05$ ) и бета-2 частот (20–22 Гц;  $p < 0,01$ ) по сравнению с началом лечения.



**Рис. 4.** Результат попарного сравнения значений спектральной плотности (Power) ЭЭГ во 2-й группе пациентов до и после лечения (отведение от правой затылочной области — О2)

*Примечание.* Обозначения те же. Значимо отличны от нуля:  $-2,1 > T > 2,1$  ( $p < 0,05$ ). После химиотерапии обнаружено уменьшение значений спектральной плотности (СП) тета-частот (5–7 Гц;  $p < 0,05$ ), уменьшение СП дельта-частот (2 Гц;  $p < 0,05$ ), увеличение значений СП альфа-частот (10 Гц;  $p < 0,05$ ), увеличение значений СП бета-частот (19–22 Гц;  $p < 0,05$ ) по сравнению с началом лечения.

СП альфа-частот (10 Гц) во всех областях ( $p < 0,05$ ), уменьшение значений СП тета-частот (5–7 Гц) во всех отведениях ( $p < 0,05$ ), уменьшение СП дельта-частот (2 Гц) в затылочных областях ( $p < 0,05$ ) и увеличение СП бета-частот (19–22 Гц) в лобно-центральных областях ( $p < 0,05$ ) по сравнению с началом лечения (рис. 4).

У 5 (50%) больных этой группы были жалобы на головную боль после индукции ремиссии, что, скорее всего, связано с введением винкристина и L-аспарагиназы [5]. Визуальный анализ ЭЭГ после окончания ХТ показал, организованный тип был у 4 (40%), дезорганизованный с альфа-ритмом у 2 (20%), и десинхронный — у 2 (20%). После окончания ХТ жалоб не было, по данным ЭЭГ улучшалось функциональное состояние головного мозга.

Таким образом, ЭЭГ у детей с ЛО демонстрирует существенные отличия от показателей, характерных для этой возрастной категории в норме. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов с ЛО опухолевый процесс изменяет функционирование всего организма в целом (в том числе и ЦНС) путем нарушения обменных процессов. По-видимому, токсическое влияние химиотерапии на ЦНС проявляется ухудшением клинического состояния и сопровождается нарушениями на ЭЭГ. В период химиотерапии после индукции ремиссии выявлено снижение амплитуды всех частотных составляющих. Снижение амплитуды было

обусловлено нарушением регуляторных функций стволовых структур и свидетельствовало о возбуждении ЦНС под влиянием химиотерапии. Опухолевый процесс и химиотерапия оказывают выраженное влияние на функциональное состояние ЦНС детей с ЛО. Предложенный алгоритм обследования дает возможность ориентировать клинициста на выявление ранних признаков нейротоксичности в период программной химиотерапии для проведения адекватной своевременной коррекции возникающих осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. ЭЭГ у детей с лимфоидными опухолями отличаются от ЭЭГ здоровых детей. У больных с проявлениями нейротоксичности эти различия более выражены за счет увеличения дельта-частот и уменьшения альфа- и бета-1-активности.

2. В процессе химиотерапии значимое нарастание мощности бета-частот в группе пациентов с проявлениями нейротоксичности является ЭЭГ-коррелятом нейротоксичности.

3. До начала лечения по сравнению с нормой снижение индекса альфа- и бета-активности, повышение СП дельта- и тета-активности 3–5 Гц являются индивидуальными ЭЭГ-предикторами возможного развития нейротоксичности в процессе лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ochs J.J. Neurotoxicity due to central nervous system therapy for childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1989; Spring 11 (1): 93–105.
- Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. Обзор литературы и перспективы использования метода. М.: Мэйби. 1991. 77 с.
- Горбачевская Н.Л. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первазивных) расстройств развития. Автореф. дис. ...докт. биол. наук. М.: МГУ. 2000. 43 с.
- Кузнецова Е.И., Горбачевская Н.Л., Байкова В.Н., Иванов А.В. Связь ЭЭГ и биохимических показателей у детей с лимфобластными опухолями. *Нейрохимия.* 2005; 3: 33–38.
- Lichter-Konecki U., Benninger C., Brandeis W.E. et al. Changes in the EEG background activity of children with acute lymphoblastic leukemia during cytotoxic therapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 1987; 4 (1): 77–85.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кузнецова Елена Ивановна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения нейрохирургического Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** (903) 117-07-86, **e-mail:** kuznetsovaeeg@mail.ru