

16. Murthy A. K., Taylor S. C., Showel J. et al. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1987. — Vol. 13. — N 12. — P. 1807—1813.
17. Perez C. A., Rudy J. A., Breaux S. R. et al. // Am. Cancer Society. — 1982. — Vol. 50. — N 11. — P. 2314—2322.
18. Puthawala A. A., Syed N., Eads D. L. et al. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1985. — Vol. 11. — N 9. — P. 1595—1602.
19. Rotman M., Aziz H. // Cancer/ — 1990. — Vol. 65. — N 3. — P. 823—835.
20. Rowland K. M., Taylor S. G., Spiers A. et al. // Cancer Treatment Reports. — 1986. — Vol. 70. — N 4. — P. 461—464.
21. Son Y. H., Kacinski B. M. // Cancer. — 1987. — Vol. 59. — N 7. — P. 1268—1273.
22. Thomas F., Ozanne F., Mamelie G. et al. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1988. — Vol. 15. — N 5. — P. 1097—1102.
23. Tong D., Laramore G. E., Griffin T. W. et al. // Cancer. — 1982. — Vol. 49. — N 10. — P. 2009—2014.
24. Wendt C. D., Peters L. J., Ang K. K. et al. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1989. — Vol. 17. — N 5. — P. 1057—1062.
25. Wong C. S., Ang K. K., Fletcher C. H. et al. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1989. — Vol. 16. — N 3. — P. 657—662.

Поступила 16.10.92

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616-006.441-085.28-06-053.2:616.8

Л. А. Дурнов, В. И. Курмашов, Л. В. Бондаренко

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

НИИ детской онкологии

На эффект современной полихимиотерапии при лимфобластных опухолях указывают многочисленные авторы. Ремиссии при остром лимфобластном лейкозе могут наступать у 85—90% больных детей [6], а выживаемость в течение 5 лет составляет 50—75% [4]. В 4,8% случаев дети живут более 7 лет после установления диагноза [5]. Сходные цифры приводятся о результатах лечения лимфосарком. Ремиссии под влиянием химиотерапии могут иметь длительность более 5 лет [1] и развиваться более чем у 90% больных [7].

Одновременно с достижениями химиотерапии обсуждается побочное действие химиотерапевтических препаратов, которое сводится к индукции лейкопении, подавлению гуморального и клеточного иммунитета, ингибции лейкотаксиса и снижению резистентности к инфекционным агентам [9]. В связи с побочным, токсическим влиянием химиотерапевтических препаратов отмечается проявление терапевтического патоморфоза [3]. Одновременно обсуждается также их побочное, токсическое действие на сердце, легкие, почки, печень, желудочно-кишечный тракт и другие органы [2, 8, 10]. В современной литературе в основном приводятся сведения о токсическом воздействии химиотерапии на внутренние органы, тогда как неврологические изменения под влиянием токсического воздействия химиотерапевтических препаратов описаны безусловно недостаточно, особенно в отечественной литературе.

Собственные клинические наблюдения показывают, что практически все применяющиеся в детской он-

кологии химиотерапевтические препараты обладают высокой токсичностью по отношению к нервной системе больных детей (винкристин, метотрексат, цитозар, циклофосфан и др.). При этом неврологические осложнения развиваются при различных методах введения химиотерапевтических препаратов, особенно же тяжелые реакции со стороны нервной системы возникают при их эндолумбальном введении. В связи с этим, трудно согласиться с мнением авторов, считающих, что проницаемость гематоэнцефалического барьера является низкой по отношению к химиотерапевтическим препаратам [11].

Неврологические синдромы как результат побочного, нейротоксического действия химиотерапевтических препаратов относятся ко всем без исключения отделам центральной и периферической нервной системы и нередко создают полиморфную неврологическую симптоматику. В связи с тем, что нейротоксический фактор химиотерапии является в данном случае основным механизмом поражения нервной системы, мы придерживаемся взгляда, что такие термины, как «токсическая энцефалопатия», «токсическая миелопатия» и «токсическая полинейропатия», являются наиболее адекватными при обсуждении данной проблемы.

При токсических энцефалопатиях наблюдаются и общемозговые и очаговые неврологические синдромы. Среди общемозговых мы выделяем менингеальный, гипертензионный, судорожный синдромы и отек головного мозга. Среди очаговых форм поражения при токсических энцефалопатиях наиболее часто наблюдаются синдромы поражения подкорково-стволовых структур. Это связано, по-видимому, с тем, что токсические вещества, вызывающие поражение нервной системы, так же как и химиотерапевтические препараты, обладают особым тропизмом именно к подкорково-стволовым структурам. Мы разделяем синдромы данной локализации на подкорковые (экстрапирамидные) и стволые. Однако у наблюдавшихся больных возникал ряд неврологических феноменов, которые можно было отнести только к комбинированным и одновременно возникающим патологическим синдромам подкорково-стволового происхождения. Среди синдромов поражения подкорковых ганглиев наблюдался синдром экстрапирамидной пластической ригидности, гиперкинетический и паркинсоноподобный синдромы. Таким образом, можно говорить, что экстрапирамидная симптоматика, возникшая под нейротоксическим влиянием химиотерапевтических препаратов, включает в себя все классические проявления поражения данных анатомических образований. Однако их клиническое своеобразие, степень клинической выраженности, симметричный характер, необычное сочетание симптомокомплексов и их нормализация, находящаяся в прямой зависимости от проведения дезинтоксикационной терапии и отмены химиотерапевтических препаратов, создают клиническое своеобразие этих нарушений.

Мозжечковый синдром наблюдался редко, мозжечковые нарушения, как правило, входили в симптомокомплексы, связанные с поражением других отделов головного мозга, чаще стриопаллидарных структур.

Среди очаговых симптомов поражения головного мозга второе место по частоте занимают очаговые симптомы поражения мозгового ствола. Это еще раз подчеркивает, что подкорково-стволовая симптоматика является, безусловно, доминирующей в структуре

очаговых поражений головного мозга нейротоксическими факторами в процессе применения химиотерапии. Оценивая синдромологическую структуру поражения мозгового ствола, можно отметить ряд особенностей, которые заключаются в отсутствии грубых альтернирующих поражений типа альтернирующих синдромов, очагового поражения черепных нервов или глубокого поражения проводящих путей. Вместе с тем, к существенной и доминирующей особенности поражения следует отнести различные симптомы со стороны ретикулярной формации, которая, по нашему мнению, оказывается одной из наиболее чувствительных структур по отношению к токсическим факторам. К таким синдромам относятся миастеноподобный и миатонический синдромы. Миастеноподобный синдром проявляется в виде птозирования век и незначительного ограничения подвижности глазных яблок равномерно во все стороны, иногда патологической мышечной утомляемости. Миатонический синдром проявляется диффузной мышечной гипотонией, снижением и полным угасанием сухожильных рефлексов на ногах (коленных и ахилловых). При этом паретические изменения со стороны нервов конечностей отсутствуют. Среди стволовых симптомов наиболее часто встречаются изменения со стороны лабиринтных тонических рефлексов, влияющих на состояние мышц шеи и выражающихся в элементах спастической кривошеи. У многих больных четко просматривается тенденция тонического поворота головы в сторону. Перераспределение мышечного тонуса вызывает возникновение симптомов, имитирующих ригидность затылочных мышц и симптом Кернига. Часто встречаются такие симптомы поражения ствола, которые клинически выражаются спазмом взора вверх, а также проявления оромандибулярной дистонии, проявляющейся широким открыванием рта с тоническим напряжением мышц, осуществляющих этот двигательный акт и тоническим высовыванием языка из полости рта. Реже встречаются тоническое смещение нижней челюсти в сторону, «жевательный тризм», дискинезия глотки и мягкого неба, что ведет к дисфагии и дизартрии. Каждый из этих симптомов сохраняет свою выраженность от нескольких минут до 15—30 мин, чаще всего повторяется несколько раз в течение 1—3 дней после введения химиотерапевтических препаратов. То, что эти симптомы купируются внутримышечным введением седуксена или реланиума, косвенно подтверждает участие ретикулярной формации в их происхождении. Можно предположить, что в этих сложных двигательных актах, помимо ретикулярной формации, принимают участие и подкорковые структуры, следовательно, с патогенетической точки зрения их следует рассматривать больше в контексте подкорково-стволовых функциональных связей. На участие подкорковых образований в реализации оромандибулярного синдрома может указывать эффективное применение в этих случаях антихолинэстеразных препаратов (циклодол). Функциональное нарушение структур мозгового ствола подтверждает метод электроэнцефалографии, который указывает, что одним из постоянных симптомов поражения мозгового ствола является патологическая активность глубоких структур головного мозга и, прежде всего, ретикулярной формации. Можно с уверенностью говорить, что клинические симптомы поражения подкорково-стволовых структур доминируют в церебральной синдромологии, обуслов-

ленной токсическим действием химиотерапевтических препаратов, следовательно, должны привлекать к себе особое внимание.

Намного реже вовлекаются в процесс белое вещество головного мозга, гипоталамическая область и кора большого мозга, симптомы поражения которых, как правило, выявляются на фоне диффузных поражений головного мозга.

Токсические миелопатии являются редким синдромом, что указывает на более высокую резистентность спинальных структур по отношению к нейротоксическим факторам, и проявляются миелитическими и полиомиелитоподобными синдромами. Патологические изменения могут касаться только структур спинного мозга или миелитический синдром является составной частью более распространенных форм поражения нервной системы. В таких случаях приходится говорить о токсических энцефаломиелопатиях и миелорадикулоневропатиях. Особенностью поражения спинного мозга является его преимущественно очаговый характер, тогда как диффузные формы мы наблюдали в единичных случаях. Клиническая картина проявляется легким спастическим парапарезом, явлениями легкой спастической походки, мышечной слабостью, повышенной утомляемостью во время ходьбы. Обычно одновременно наблюдается негрубый оболочечно-корешковый болевой синдром. Миелитический синдром рассматривается как вариант легкой спинальной демиелинизации. Прогноз в целом благоприятный. При вовлечении в процесс серого вещества спинного мозга возникает полиомиелитоподобный синдром, который, как правило, наблюдается при эндолумбальном введении химиотерапевтических препаратов и, по нашему мнению, может рассматриваться как локальное токсическое поражение структур спинного мозга. Таким образом, речь идет о поражении передне-рогового аппарата пояснично-крестцовой области, что приводит к развитию нижнего вялого парапареза с одной или с двух сторон с сохранением способности к самостоятельному передвижению.

Токсические поражения периферической нервной системы представлены радикулярным и радикулоневропатическим синдромами, а также полинейропатиями. Радикулярный и радикулоневропатический синдром, как правило, непосредственно связаны с эндолумбальным введением химиотерапевтических препаратов, так как они возникали на месте введения и непосредственно сразу после инъекции. При полинейропатиях возникает обычно негрубый, симметричный, вялый дистальный тетрапарез. В легких случаях полинейропатии возникают чувствительные (чувствительные) и сенсорецептивные формы при отсутствии двигательных нарушений.

Иными словами, токсические формы поражения нервной системы при лечении лейкозов и лимфосарком и неврологические синдромы, которые при этом возникают, являются существенной составной частью тех неврологических нарушений, которые возникают у данной группы больных. Обращает на себя внимание одна общая закономерность, заключающаяся в том, что нейротоксичностью обладают все без исключения химиотерапевтические препараты, которые применяются при лечении лимфобластных опухолей. Кроме того, поражение нервной системы включает в себя все структуры центральной и периферической нервной системы. Неврологическая симптоматика настолько очевидно зависит от

времени введения химиотерапевтических препаратов, а ее исчезновение или обратное развитие настолько связаны с отменой химиотерапевтического лечения, что не приходится ставить под сомнение значение токсического фактора в возникновении неврологических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дурнов Л. А., Ермаков Е. С., Семенцова К. В. Злокачественные лимфомы у детей. — М.: Медицина, 1979. — 213 с.
2. Гершианович М. Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1982. — 221 с.
3. Ивановская Т. Е. // Патологическая анатомия. — М.: Медицина, 1976. — С. 105—123.
4. Кисляк Н. С., Махонова Л. А., Ивановская Т. Е. Клиническое течение и лечение острого лейкоза у детей. — М.: Медицина, 1972. — 206 с.
5. Маякова С. А., Бульчева Т. И., Кисляк Н. С., Махонова Л. А. // Педиатрия. — 1979. — № 12. — С. 27—32.
6. Махонова Л. А. Материалы к клинике и лечению (химиотерапия и иммунотерапия) острого лейкоза у детей: Дисс. докт. — М., 1973. — 312 с.
7. Сетдинов Р. А. Опухолевые поражения нервной системы при лимфосаркомах (клиника, диагностика, лечение): Дисс. канд. — М., 1986. — 174 с.
8. Сыркин А. Б., Зайцева Л. А. // Побочное действие лекарственных средств. — М. — 1974. — С. 81—134.
9. Bodey G. P. // Cancer Treat. Rep. — 1975. — Vol. 59. — N 2. — P. 89—128.
10. Cline M. I., Haskell Ch. M. Cancer chemotherapy. — Philadelphia, 1980.
11. Herman T. S., Hasumond N., Jones S. E. et al. // Cancer. — 1973. — Vol. 4. — P. 390—397.

Поступила 23.02.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616-006.444-053.2-072.1

А. Н. Губин, А. М. Нечитай, Б. К. Поддубный,
Н. В. Белоусова, Б. К. Винокуров, А. В. Киселев,
Г. А. Гордина, И. С. Петерсон

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ФОРМЫ ЛИМФОСАРКОМЫ У ДЕТЕЙ

НИИ клинической онкологии, НИИ детской онкологии

Лимфосаркома составляет 8—13% от общего числа злокачественных опухолей у детей [3]. Агрессивность течения лимфосаркомы у детей является причиной запоздалой диагностики, когда специальное лечение оказывается, как правило, малоэффективным, а прогноз — неблагоприятным. Выделяют два основных типа заболевания: нодальный и экстранодальный [4]. Органные поражения встречаются довольно часто, «излюбленная» локализация таких поражений — глоточное кольцо Вальдейера—Пирогова и органы желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Довольно часто дети, заболевшие лимфосаркомой, длительно получают лечение по поводу ошибочно установленного диагноза разнообразных неспецифических заболеваний, тем самым упускается возможность своевременного начала адекватной тера-

Таблица 1. Локализация поражения при лимфосаркоме глоточного кольца у детей (n=58)

Миндалины	Частота поражения
Небные миндалины	18 (31%)
— одна	14 (77,8%)
— обе	4 (22,2%)
Носоглотка	27 (46,6%)
— носоглоточная миндалина	24 (88,9%)
— носоглоточная и трубные миндалины	3 (11,1%)
Небные и носоглоточная миндалины	13 (22,4%)
— носоглоточная и одна из небных миндалин	7 (53,8%)
— носоглоточная и обе небные миндалины	6 (46,2%)

пии [4]. Качественно улучшить диагностику таких форм лимфосаркомы можно лишь с помощью объективных методов исследования, позволяющих визуализировать недоступные для рутинных методов органы, исследовать морфологическую картину измененных тканей; эти методы должны отличаться неинвазивностью или малой травматичностью, безопасностью для детей. Широкое внедрение обладающих такими достоинствами эндоскопических методов исследования позволяет сделать диагностику лимфосаркомы у детей более своевременной и улучшить результаты лечения.

Нами изучены возможности эндоскопического метода в диагностике лимфосаркомы глоточного лимфоэпителиального кольца и абдоминальной локализации — наиболее частых локализаций экстранодальной формы заболевания.

В основу исследования положены 202 клинических наблюдения (117 — экстранодальная лимфосаркома с различной локализацией первичного поражения и 85 — гипертрофия миндалин глоточного кольца), где в ряду диагностических мероприятий были широко представлены эндоскопические методы исследования: эзофагогастродуоденоскопия, фиброскопия верхних дыхательных путей, колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки, лапароскопия. Наблюдения гипертрофии миндалин глоточного кольца включены в анализ в связи с часто возникающими затруднениями дифференциально-диагностического характера с лимфосаркомой миндалин для изучения эндоскопической семиотики и выработки дифференциально-диагностических критериев. Гипертрофия миндалин во всех случаях установлена в результате обследования детей, направленных в НИИДО ОНЦ РАМН с подозрением на лимфосаркому глоточного кольца.

Группа из 117 больных с установленной в результате эндоскопической диагностики лимфосаркомой была неоднородной по первичной локализации экстранодального поражения: миндалины глоточного кольца, желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая и толстая кишка, печень, брюшная стенка и др. Работа проводилась по четырем основным направлениям.

1. Оценены возможности фиброскопии верхних дыхательных путей в диагностике лимфосаркомы глоточного кольца. Эта локализация экстранодального поражения установлена у 58 (49,6%) детей (табл. 1).