

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, ДІАГНОСТИКИ ТА ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НЕЙРОЛЕЙКЕМІЇ

О. І. Асауленко, Ю. І. Головченко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ

Резюме. В статті наведені результати двохрічного клінічного спостереження хворих з нейролейкемією, які проходили лікування у гематологічному відділенні під наглядом невролога, систематизовані клінічні прояви та методи діагностики нейролейкозу у гематологічних хворих, наведені схеми лікування.

Ключові слова: нейролейкемія, лікування, діагностика.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИАГНОСТИКИ И ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ

О. И. Асауленко, Ю. И. Головченко

Резюме. В статье представлены результаты двухлетнего клинического наблюдения больных с нейролейкемией, которые находились на лечении в гематологическом отделении под контролем невролога, систематизированы клинические проявления и методы диагностики нейролейкоза у гематологических больных, приведены схемы лечения.

Ключевые слова: нейролейкемия, лечение, диагностика.

PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSTIC AND INFUSION THERAPY OF NEUROLEUKEMIA

O. I. Asaulenko, Y. I. Golovchenko

Summary. The paper presents the results of two years of clinical observation of patients with neuroleukemia who were treated in the hematology department under the neurologist supervision, systematic clinical manifestations and diagnostic methods of neuroleukosis in hematologic patients, given treatment regimen.

Keywords: neuroleukemia, treatment, diagnostic.

Адреса для листування:

Головченко Юрій Іванович

д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри неврології №1

НАМАПО ім. П. Л. Шупика

04112, Київ, вул. Ризька, 1

ВСТУП

Нейролейкемія — лейкемічне ураження центральної нервової системи (ЦНС) спостерігається у 5—15 % онкогематологічних хворих та асоціюється переважно з гострою лейкемією, неходжкінською злоскісною лімфомою, іноді з бластним кризом при хронічній мієлоїдній лейкемії.

На той час, коли хворому встановлюється діагноз лейкемії, нейролейкемія має місце приблизно у 6 % (1—10 %) дорослих, хворих на гострий лімфобластний лейкоз та у 0,5—5 % пацієнтів із гострим мієлобластним лейкозом. Серед неходжкінських злоскісних лімфом первинна лімфома ЦНС зустрічається в 4 % всіх первинних пухлин головного мозку, а у популяції хворих з синдромом набутого імунodefіциту ця цифра коливається у межах 1,6—9 %. Кількість вторинних лімфом ЦНС, які виникають на фоні розповсюдження патологічного процесу, складає 10 %. В період бластного кризу при хронічній мієлоїдній лейкемії частота нейролейкемії становить близько 2 %.

На тлі лейкемії часто виникають порушення мозкового кровообігу різних типів. Вони виникають внаслідок впливу таких патогенетичних механізмів, як коагулопатія, лейкостаз, септичні емболії та побічні ефекти лікарських препаратів та проявляються внутрішньомозковими крововиливами, тромбозами синусів, тромботичними мікроінфарктами або більш значними тери-

торіальними інфарктами. До інших відомих проявів лейкемії відноситься інфільтрація периферичних нервів, корінців та мозкових оболонок.

Метою дослідження було вивчення та структурна деталізація клінічних проявів нейролейкемії, методів обстеження та вибір тактики лікування таких хворих, враховуючи дані літературних джерел та власний досвід.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Серед обстежених нами хворих було 8 пацієнтів з хронічним мієлобластним лейкозом, 23 — з гострим лімфобластним лейкозом, 5 — з поліцитемією (16 жінок та 20 чоловіків) у віці від 18 до 59 років. Супутні захворювання були представлені серцево-судинною патологією (артеріальна гіпертензія I—II ст., ішемічна хвороба серця), вегетосудинною дистонією, хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та органів малого тазу.

Всі хворі були обстежені за допомогою клінічних та інструментальних методів діагностики: ЕКГ, дослідження очного дна, аналіз цереброспінальної рідини (проведено люмбальну пункцію згідно протоколу основного лікування), КТ/МРТ головного мозку.

Для діагностування порушень вищих коркових функцій використовували шкалу MMSE (Mini-Mental State Examination), шкалу Хачінського та

NPI; для діагностики депресії — CSDD опитувальник (Cornell Scale for Depression in Dementia); для невропатичного болю — опитувальник DN4 (Douleur Neuropathique) та оцінювальну шкалу невропатичних симптомів та ознак університету м. Ліде; для оцінки больового синдрому — візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ) від 1 до 10 см, для оцінки загального стану пацієнтів і ефективності лікування — вербальну оціночну 4-бальну шкалу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При обстеженні у 5 хворих з діагностованим хронічним мієлобластним лейкозом (ХМЛ), 22 пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) та всіх пацієнтів з поліцитемією було виявлено в анамнезі скарги на головний біль, підвищену дратівливість, гіперчутливість до звуків і яскравого світла; періоди загальної слабкості та сонливості, нудоти.

При неврологічному огляді у 4 хворих з ХМЛ та у 12 хворих з ГЛЛ виявлено ураження черепно-мозкових нервів (лицьового, око рухового, язиково-глоткового та додаткового нервів), у 2 хворих з ХМЛ та у 8 хворих з ГЛЛ було виявлено гемісимптоматику (геміпарез та гемігіперстезію). У 5 хворих з ХМЛ та у 6 хворих з ГЛЛ виявлено парестезії, гіперпатії, гіпералгезія в дистальних відділах кінцівок, корінцевий біль, біль в кістках, анестезія у дистальних відділах рук та ніг. Об'єм активних рухів в дистальних відділах кінцівок зменшився у всіх пацієнтів, при огляді виявлено зниження сили та тону м'язів (до 3—4 балів), зниження глибоких рефлексів. Трофічні розлади виявлені у всіх хворих у вигляді витончення та сухості шкіри (у 12 хворих), ціаноз та похолодання пальців рук та ніг (у 17 хворих), гіпергідроз долонь та стоп (у 16 хворих), дифузна атрофія м'язів (у 5 хворих). Слід відмітити, що у хворих на поліцитемію зниження сили м'язів виявлено не було.

При офтальмологічному дослідженні, у 22 хворих із 36, виявлено набряк дисків, а у 3 хворих — часткову атрофію зорових нервів.

Морфологічне дослідження ліквору проводилось хворим на ГЛЛ та ХМЛ.

Отримані результати разом з співставленням даних КТ/МРТ головного мозку дозволили розподілити хворих на три групи:

- ЦНС-1 — відсутність ідентифікованих бластних клітин у спинномозковій рідині — 4 хворих з ХМЛ та 2 хворих з ГЛЛ,
- ЦНС-2 — наявність бластних клітин у лікворі, яких загалом менше ніж 5 лейкоцитів/мл — 4 хворих з ХМЛ та 4 хворих з ГЛЛ,
- ЦНС-3 — у лікворі більше ніж 5 лейкоцитів/мл з морфологічно ідентифікованими бластами або ознаки лейкомічної інфільтрації ЦНС за даними КТ і МРТ та неврологічної симптоматики — 12 хворих з ГЛЛ.

Люмбальна пункція не проводилась 5 хворим з ГЛЛ в зв'язку з тяжкістю соматичного статусу та низьким рівнем тромбоцитів в периферичній крові.

За результатами тестів на когнітивні функції виявлено: у 8 хворих з ХМЛ показник MMSE був в межах 27—29 балів, за тестом ADAS-Cog — помірні когнітивні зміни, за шкалою Хачінського та NPI не виявлено ознак судинного ураження головного мозку (менше 4 балів), оцінка больового та невропатичного синдрому коливалась в межах 4—5 балів.

У пацієнтів з ГЛЛ показник MMSE був 25—27 балів, за тестом ADAS-Cog — помірні та виражені когнітивні зміни, за шкалою Хачінського та NPI виявлені ознаки судинного ураження головного мозку (5—6 балів), оцінка больового та невропатичного синдрому 6—8 балів.

У всіх пацієнтів з поліцитемією не виявлено змін когнітивних функцій: MMSE становив 29—30 балів, за шкалою Хачінського та NPI виявлено ознаки судинного ураження головного мозку (4 бали та менше), оцінка больового та невропатичного синдрому коливалась в межах 7—9 балів.

Всі 36 пацієнтів були опитані за допомогою CSDD. Виявлено, що у хворих з поліцитемією відсутні ознаки порушень поведінки, настрою та розумових розладів (кількість балів 2—4), на відміну від хворих з ГЛЛ та ХМЛ, у яких кількість балів за цією шкалою була 12—14 та ознаки виражених змін настрою, циклічні, фізичні та поведінкові розлади.

Лікування хворих з ГЛЛ включало в себе інтратекальне введення розчину метотрексату — 12,5 мг, цитозару — 25 мг, дексаметазону — 4 мг, а також проводилось основне лікування згідно рекомендацій протоколу. При діагностиці нейролейкемії інтратекальне введення препаратів повторювалось 3 рази на тиждень. Хворим з поліцитемією, на фоні планових експузій, була призначена α -ліпоева кислота протягом 14 діб в комбінації в/в та таблетованої форми (24 мл в/в 1 раз на добу берлітгон 600 та капсула або таблетка берлітгон 300), нуклео Ц.М.Ф. (2 мл 2 рази на добу) та габапентин (300 мг на ніч з поступовим збільшенням дози до 1,8 г на добу в 3 прийоми). Важливим компонентом проведеної терапії було використання 1000 мг цитіколіну (сомаксон) в/в протягом 10 діб.

Через 4 тижні після закінчення курсу лікування було проведено контрольне обстеження хворих. Було виявлено покращання самопочуття у 12 хворих (за даними опитувальників) та неврологічної симптоматики у 10 хворих: зменшення вираженості когнітивних порушень, парестезій та больових відчуттів; відновлення глибоких рефлексів. Також було проведено аутопсії всіх померлих з ГЛЛ (15 хворих). За результатами патологоанатомічних досліджень у 10 хворих виявлено субарахноїдально-перенхіматозний крововилив, у 2 хворих — набряк та набухання головного мозку, у 1 — вторинний менінгіт. Також, у 2 хворих, у яких не було прижиттєво діагностовано ураження нервової системи, виявлено ознаки інфільтрації шлуночкової системи мозку та компресію черепно-мозкових нервів лейкозними інфільтратами.

ВИСНОВОК

Перше місце за частотою рецидивів з екстрамедулярною локалізацією у хворих на гостру лейкемію належить ураженню ЦНС (нейролейкемія), що виникає як результат лейкемічної інфільтрації анатомічних структур, оболонки головного і спинного мозку, а також ЧМН з відповідною неврологічною симптоматикою. Основні причини смерті при ГЛЛ — це субарахноїдально-паренхіматозний крововилив та набряк головного мозку.

Перспектива подальших досліджень полягає у надійній та достовірній діагностиці, прогнозуванні виникнення, маніфестації нейрорецидиву та підбору чітких лікувальних заходів. Також перспективним є подальше вивчення патогенезу нейротоксичного впливу хіміопрепаратів та шляхів його компенсації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fielding A. K., Richards S. M., Chopra R. et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leucemia (ALL): an MRS UKALL12/ECOG 2993 study // *Blood*. — 2007. — 3. — P. 944–950.
2. Lazarus H. M., Richards S. M., Chopra R. et al. Peripheral nervous involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from MRS UKALL12/ECOG E2993 study // *Blood*. — 2006. — Vol. 108, — 2. — P. 465–472.
3. Milligan D. W., Grimwade D., Cullis J.O. et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukemia in adults // *British Journal of Haematology*. — 2006. — Vol. 135. — P. 450–474.
4. Воробьев А. И., Франк Г. А., Кочемасов В. В. и соавт. Приоритетные направления исследований по проблеме гемобластозов // *Вестник Российской Академии медицинских наук*. — 2009. — № 8. — С. 56–59.
5. Филатов Л. Б., Константинова Т. С., Шалаев В. А. Профилактика нейролейкемии интратекальными введениями цитозара и метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у взрослых // *Тер. архив*. — 1999. — № 10. — С. 38–40.