

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
CLINICAL MEDICINE**

УДК 616.155.392-0.36.1111

DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-3-15

Джаныбекова И.А.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (ЛЮМБАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ) ПРИ ОСТРОЙ ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИИ И НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ У ДЕТЕЙ

Кыргызская Государственная Медицинская Академия
Кыргызстан, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92
E-mail: indirad8@mail.ru

Аннотация. Современные методы исследования ЦНС, такие как компьютерная томография, магнитнорезонансная томография и др., обладают хорошей диагностической ценностью, особенно при выявлении опухолей головного мозга. Однако большой процент ложных результатов (30-58%) при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ), нейролейкемии (НЛ) не дает возможности ориентироваться на современную инструментальную нейровизуализацию (НВ). Поэтому старый рутинный метод диагностики НЛ – люмбальная пункция – приобретает современную практическую значимость, т.к. диагностика НЛ необходима уже с ранних этапов лечения уже на 1 неделю индукционной терапии для выявления такого важного фактора риска как инициальная НЛ (ИНЛ) и определения соответствующего подхода в объеме высокодозовости лечения. Ранняя диагностика ИНЛ определяет показания к краниальному облучению, частоту и кратность лучевой терапии. Своевременно ранняя определенная тактика и стратегия лечения ОЛЛ, НЛ позволяет увеличивать выживаемость больных детей и даже излечивать их от такого недуга. Поэтому ЛР продолжает оставаться единственным диагностическим и лечебным методом при ОЛЛ, НЛ. Поэтому панель биомаркеров ЦСЖ может быть полезна при ОЛЛ, НЛ. Наиболее часто используемые методы нейровизуализации: МРТ, КТ с контрастированием, МР спектроскопия, диффузно-тензорная МРТ, МР венография. Применявшаяся нами методика исследования ЦСЖ оказалась равноценна радиоактивным веществам и нейронспецифическим белкам ЦСЖ. Исследованные показатели (концентрации общего белка-ОБ, альбумина-А и глобулинов-Г, суммарного α -аминоазота-Ам и отдельных нейроактивных аминокислот (глутаминовой кислоты-ГлуК и глутамина-Глу) в ЦСЖ и сыворотке крови при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период, ремиссия, костномозговой рецидив и развившаяся НЛ: доклинический и клинический варианты НЛ (СТ-ЦНС-3), инициальной НЛ у детей

(СТ-ЦНС-6). Концентрационные градиенты ЦСЖ/ сыворотка крови для А, Ам, ГлуК и Глу в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС-3,-6) у детей. Цитоз не всегда соответствовал клинике. Протокольная терапия показала лучшие результаты по выживаемости. ЦСЖ санировалась быстро, встречаемость НЛ составила только 2,4%, как и в оригинальных немецких протоколах. 3-х компонентная интратекальная терапия (ТИТ), усиленная в острый период и консолидации имела лучшие результаты. В ЦСЖ более показательна, достоверна и надежна НАНК. Исследование коэффициентов проницаемости гематоэнцефалического барьера при ОЛЛ и НЛ у детей показал их прогностическую значимость (с исходом в ремиссию, затяжное течение, летальный исход).

Ключевые слова: люмбальная пункция; нейровизуализация; гематоэнцефалический барьер; цереброспинальная жидкость; острая лимфобластная лейкемия; нейролейкемия; дети.

I.A. Dzhanbekova

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF DIFFERENT METHODS OF INVESTIGATION (LUMBAR PUNCTURE, NEUROIMAGING) IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AND NEUROLEUKEMIA IN CHILDREN

Kyrgyz State Medical Academy
92 Achunbaev St., Bishkek, 720020, Kyrgyzstan
E-mail: indirad8@mail.ru

Abstract. Modern methods of investigation of the central nervous system – computerized tomography, magnetic-resonance imaging tomography – have good diagnostic value, especially for revealing brain tumors. However, a high proportion of false results (30-58%) in acute lymphoblastic leukemia (ALL), neuroleukemia (NL) does not allow to focus on modern instrumental neuroimaging (NV). Therefore, the old routine method of NL diagnostics – lumbar puncture – is acquiring a new modern practical value, because diagnostics of NL is necessary in the early stages of treatment, during the 1st week of induction therapy, for revealing such an important risk factor as initial NL and for determining an appropriate approach in the volume of high-dosage therapy. Early diagnostics of initial NL determine the indications for cranial irradiation and rate of radial exposition. Timely selected tactics and strategy for treating ALL and INL contribute to the increase in survival and recovery of ill children. Therefore, lumbar puncture continues to be the only diagnostic and treatment method for ALL and NL. Therefore, the biomarker panel of the CSF can be useful in the treatment of ALL and NL. The most commonly used methods of neuroimaging include: MRI, CT with contrast, MR spectroscopy, diffuse-tensor MRI, phlebography. The CSF method used in the study was equivalent to radioactive isotopes and neurospecific proteins of CSF. The studied indicators

(concentration of total protein, albumin, globulins, α -amino nitrogen, neuroactive amino acids – glutamic acid, glutamine concentrations) in CSF and blood serum in ALL (status CNS-1) were the following: acute period, remission, bone marrow relapse and developed NL: preclinical and clinical variants of NL (CNS-3), initial NL in children (CNS-6). Concentration gradients of CSF/ serum for albumin, amino nitrogen, glutamic acid, glutamine in various periods of ALL and NL, and in the complication of NL (ST-CNS-3, -6) in children were determined. Cytosis was not always consistent with the clinical presentation. Protocol therapy showed the best survival results. CSF was scanned quickly, the incidence of NL was only 2,4%, as in the original German protocols. 3-component intrathecal therapy (TIT), increased in acute period, and consolidation had better outcomes. The study of the permeability coefficients of the blood-brain barrier in ALL and NL in children demonstrated their prognostic significance (remission, prolonged course, lethal outcome).

Keywords: lumbar puncture; neuroimaging; blood-brain barrier; cerebrospinal fluid; acute lymphoblastic leukemia; neuroleukemia; children.

Введение. Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) в нашей современности самая часто встречающаяся опухолевая патология системы крови у детей (75% – от всех гемобластозов у детей), которая встречается в 30-40 случаях на 1 млн. населения в год и составляет официально 3.2-4.7 на 100 000 детской популяции [4, 5] Различные причины могут стать триггером ОЛЛ, в том числе радиация [2].

Нейролейкемия (НЛ) наиболее частое осложнение ОЛЛ. Современная терапия дает 90-98% полной ремиссии, 90% 5-летнюю выживаемость у детей, в 2-10% – развивается рецидив: при стандартном и высоком риске рецидив – в костном мозге в 60%, при НЛ-рецидиве – не более 5-6%, сочетанные рецидивы – в 10-14% случаев [6].

Современные методы нейровизуализации (НВ) ЦНС как компьютерная томография, магнитнорезонансная томография и др. дают ложнонегативные результаты в 30-58% случаев при ОЛЛ и НЛ. Люмбальная пункция сохраняет практическую значимость, т.к. общепри-

нята в международных протоколах. Применяется резервуар Оммая при сложных НЛ [13]. Гипотеза оккультной НЛ (ОНЛ) поддерживается многими учеными в мире. Хорошие результаты лечения имеются при доклинических вариантах НЛ (ДНЛ), когда имеется только цитоз в ЦСЖ без клиники, наиболее часто встречаемый в период ремиссии ОЛЛ. Инициальная НЛ (ИНЛ) на сегодня считается наиболее важным фактором риска. Развитие клинической НЛ значительно ухудшает прогноз. Наиболее часто используемые методы НВ: магнитнорезонансная томография, компьютерная томография с контрастированием, магнитнорезонансная спектроскопия, диффузно-тензорная МРТ, МР веннография. Протокольная терапия показала лучшие результаты по выживаемости. ЦСЖ санировалась быстро, встречаемость НЛ составила только 2,4%, в оригинальных немецких и др. Рт. 3-х компонентная интратекальная терапия (ТИТ), усиленная в острый период и консолидации имеет лучшие результаты. Расчет риск-факторов, группы риска, рисков

рецидивов ОЛЛ и НЛ, кумулятивных рисков, в том числе и для нейрорецидивов (cumulative incidence of relapse CIR-NL) является обязательным в современном лечении ОЛЛ и НЛ. [3, 14] Профилактика НЛ на протяжении всей эволюции лечения ОЛЛ, НЛ проводилась интратекальным (ИТ) введением препаратов в спинномозговой канал в остром периоде, консолидации и на протяжении 1 года терапии. Краниальное облучение, имеющее много неблагоприятных последствий, стараются заменить интратекальной терапией (ИТТ) большинство зарубежных и российских авторов. Более чем 80% стала выживаемость детей в России благодаря протокольной терапии (VFM, ALL-MB-2002, 2008 и др.). [11].

Таким образом, люмбальная пункция была и осталась актуальным путем оптимизации лечения и профилактики ОЛЛ, НЛ для повышения выживаемости детей, что и определяет важность исследования ЦСЖ при ОЛЛ, НЛ на современном этапе.

Цель исследования: изучение и оценка состояния гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), ЦСЖ при ОЛЛ и НЛ у детей в динамике наблюдения и лечения и определение их диагностической и прогностической значимости

Задачи исследования:

1. Изучить концентрации общего белка (ОБ), альбумина (А) и глобулинов (Г), суммарного α -аминоазота (Ам) и отдельных нейроактивных аминокислот (глутаминовой кислоты-ГлуК и глутамина-Глу) в ЦСЖ и сыворотке крови при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период, ремиссия, костномозговой рецидив) и развившейся НЛ: доклинический ДНЛ и клинический КНЛ варианты НЛ (СТ-

ЦНС-3), ИНЛ – инициальной НЛ у детей (СТ-ЦНС-6).

2. На основании определения концентрационных градиентов (К) ЦСЖ/сыворотка крови для альбумина, суммарного α -аминоазота, глутаминовой кислоты и глутамина в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1: острый период, ремиссия, рецидив) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС -3: ДНЛ, КНЛ, СТ-ЦНС-6: ИНЛ) у детей:

- оценить проницаемость ГЭБ во временные точки проведения люмбальных пункций согласно протоколу;

- оценить динамику проницаемости ГЭБ в различные периоды ОЛЛ и при осложнении НЛ у пациентов с НЛ с исходом в ремиссию, с затяжным течением НЛ, с летальным исходом НЛ. Оценить значимость этих показателей как предикторов ЦНСЛ в ранней диагностике и прогнозе НЛ;

- сравнить различные варианты НЛ по определявшимся биохимическим показателям;

- сравнить различные цитозы НЛ с определявшимися биохимическими показателями, при различных видах терапии ОЛЛ, эффективность интратекальной терапии (ИТТ).

3. Определить ЦСЖ биохимические величины острого периода, ремиссии ОЛЛ и НЛ в динамике заболевания.

Материалы и методы исследования. В представленной работе обследованы, пролечены, проанализированы 103 пациента с ОЛЛ и НЛ (в возрасте от 3 до 18 лет), которым проведена германская протокольная терапия VFM и стандартные курсы полихимиотерапии (ПХТ) в НЦЗД РАМН. Согласие родителей (опекунов) пациента на лечение в клинике и на настоящее исследование получено.

В качестве групп сравнения были выбраны пациенты с ремиссией ОЛЛ и НЛ. В процессе наблюдения дети переходили из одной группы в другие по мере протекания заболевания. НЛ наблюдалась нами с разделением по вариантам: ИНЛ, ДНЛ, КНЛ. Пациенты на PtBfM-лечении распределялись на три группы риска – 1) стандартного риска (SRG), 2) промежуточного риска (ImRG) и 3. высокого риска (HRG) и по статусу ЦНС: ЦНС-1: острый период, ремиссия, костномозговой рецидив), при НЛ – ЦНС-3: ДНЛ, КНЛ, ЦНС-6: ИНЛ) у детей согласно критериям немецкого оригинального Pt.

Биохимические методы исследования. Были изучены концентрации общего белка, альбумина, глобулинов, α -аминоазота (α -Ам), глутаминовой кислоты и глутамина в ЦСЖ и сыворотке крови, N-ацетилнейраминовой кислоты в ЦСЖ. Проницаемость ГЭБ оценивалась нами на основании вычисления концентрационных градиентов (К) ЦСЖ/ сыворотка крови для А (КА), К α -Ам, КГлуК и КГлу. Реактивы использовались фирмы Berhinger (ФРГ), Sigma (США). Определения проведены на спектрофотометре “Atom” (Швеция), СФ-15а (Россия).

ЦСЖ брали у больных во время проведения контрольных люмбальных пункций, одновременно интратекально вводили препараты (1 – метотрексат – МТХ или в сочетании 2 – МТХ и цитозин-арабинозид – ага-С, или 3 – плюс преднизолон/дексаметазон) с профилактической и лечебной целью. Венозную кровь брали натощак в день проведения люмбальных пункций из крупных магистральных сосудов или из катетера в подключичной вене перед введением препаратов.

Все определения проводились как минимум в трех параллельных пробах, а средние значения были использованы для статистической обработки результатов. Определение каждого биохимического показателя проведено в динамике заболевания: в разные периоды ОЛЛ от 1 до 5 раз, при осложнении ОЛЛ НЛ – от 1 до 12 раз (1621 образец ЦСЖ, 834 образец сыворотки крови – всего 2455 образца).

Оценка всех полученных результатов проведена в сравнении с группой детей с ОЛЛ, находящихся в Рм, а также с нормативами, принятыми в литературе для здоровых детей. При проведении каждой серии исследований использованы контрольные сыворотки (PrecinormS, PrecinormG, PrecinormU – Berhinger, ФРГ). Все результаты обработаны статистически на компьютере пакетом программ «Statistica».

Результаты исследования и их обсуждение. Были определены биохимические параметры, которые могут характеризовать нейропротективный обмен ЦНС у детей с ОЛЛ, НЛ. Полученные данные представлены в табл.1-7, из которых видно, что спектр выявляемых состояний очень широк. Диагностический диапазон также многообразен. Это может быть констатация колеблющихся состояний ликвора в ответ на обменные, лечебные процессы, также диагностический алгоритм определенных патологических изменений. Хочется отметить, что белковый профиль ЦСЖ играет важную роль в расшифровке определенных процессов ЦНС. БХ палитра ликвора – хороший индикатор состояния биохимического обмена мозга: оно отражает и состояние всех составных частей ГЭБ, и его проницаемость, и ИТС нейроменингеальных структур. Современные мето-

ды НВ как МРТ, КТ и др. имеют большие преимущества в НВ всех внутренних составных частей черепа, вплоть до микроструктур. Однако, видимо, особенность ОЛЛ, НЛ в том, что это всегда микроочаги, выявляемые даже патологоанатомически под микроскопом, чем и можно объяснить большой процент ложнонегативных результатов именно при ОЛЛ, НЛ. Нейровизуализация оказалась полезной только в выявлении вторичных опухолей головного мозга, но это, как правило, поздние отдаленные осложнения и исход ОЛЛ. А так как общепризнана определяющая роль НЛ в этиопатогенезе ОЛЛ, то ранняя диагностика НЛ может играть существенную роль в определении тактики и стратегии терапии, объеме проводимого токсичного лечения и прогнозе. Это позволит таргетно усиливать терапию в определенных моменты, снижать лучевую нагрузку на детский организм, отказаться от излишней высокодозовости, которая неблагоприятно влияет на детей и в настоящее время является одной из основных причин ранних смертей на протокольном лечении.

В отдельных диагностически сложных случаях детям проводилась инструментальная нейровизуализация структур головного мозга – компьютерная томо-

графия, магнитнорезонансная томография, электроэнцефалография, которые не внесли большей ясности у обследованных больных.

С помощью ЦСЖ были выявлены все варианты НЛ – ИНЛ, ДНЛ, КНЛ. Все показатели ЦСЖ были сопоставлены с величинами Ц ЦСЖ. Также нами были исследованы вышеперечисленные параметры ЦСЖ у нескольких больных с резервуаром Оммая – ремиссия НЛ по величинам вентрикулярной жидкости соответствовала показателям ЦСЖ и принятым нормативам [13].

Сравнение результатов в двух возрастных группах: у детей от 2 до 10 лет и от 10 до 15 лет – не нашло достоверной разницы между ними. значительных различий у детей с различными клиническими вариантами НЛ (гипертензионный, менингоэнцефалитический и др.) обнаружено также не было.

Таким образом, анализ зависимости исследованных показателей от возраста и пола, а также от клинических проявлений НЛ, не выявил существенных отличий, что позволило нам рассматривать полученные результаты только в зависимости от периодов заболевания ОЛЛ и отразившейся НЛ. Полученные результаты представлены в таблицах 1-7.

Таблица 1

Концентрация общего белка в ЦСЖ при ОЛЛ¹ и НЛ² у детей*

Table 1

Protein concentration in CSF in ALL, NL in children

Период ОЛЛ	Статус ЦНС ⁹	Период НЛ	Общий белок ЦСЖ (г/л)		Min-max	
				М±m(σ)		
1. P ³	ЦНС-1		1.	0.46±0.02(0.15)	1.	0.25-0.74
2. ОП ⁴	ЦНС-1		2.	0.3±0.01(0.05)	2.	0.21-0.49
3. КМР ⁵	ЦНС-1		3.	0.57±0.03(0.1)**	3.	0.42-0.77
4. ДНЛ ⁶	ЦНС-3	o ¹¹ п ¹²	4.	(o) 0.51±0.04(0.15)* (п) 0.47±0.04(0.14)	4.	(o) 0.34-2.8 (п) 0.24-0.73

Период ОЛЛ	Статус ЦНС ⁹	Период НЛ	Общий белок ЦСЖ (г/л)		Min-max
			M±m(σ)		
		p ¹³		(p) 0.56±0.11(0.31)**	(p) 0.28-0.69
5.	КНЛ ⁷	ЦНС-3	о п р	5. (о) 0.73±0.05(0.17)*** (п) 0.56±0.07(0.19)** (р) 0.49±0.03(0.15)	5. (о) 0.55-2.7 (п) 0.40-1.26 (р) 0.32-0.62
6.	ИНЛ ⁸	ЦНС-6	о п р	6. (о) 1.0±0.05(0.16)** (п) 0.52±0.05(0.1)** (р) 0.41±0.05(0.1)	6. (о) 0.45-4.36 (п) 0.6-1.35 (р) 0.2-2.2
Здоровые дети (Е. Цветанова, 1986)			<0.45 г/л		

*Обозначения:

1-ОЛЛ – острая лимфобластная лейкемия, 2-НЛ – нейролейкемия, 3-Р – ремиссия ОЛЛ, 4-ОП – острый период ОЛЛ, 5-КМР – костномозговой рецидив ОЛЛ, 6-ДНЛ – доклинический вариант НЛ, 7-КНЛ – клинический вариант НЛ, 8-ИНЛ – инициальная нейролейкемия; 9-Статус ЦНС1 – нетравматическая люмбальная пункция (LP) без бластов в цитопрепарате СМЖ, Статус ЦНС3 – нетравматическая LP, цитоз от 5 и выше лейкоцитов/мкл ликвора с бластами в цитопрепарате, и/или обнаружение опухолевых масс в ЦНС, и/или парез ЧМН, не объяснимый другими причинами, Статус ЦНС6 – выявление бластов в ЦСЖ в ходе индукционной терапии при инициальном статусе ЦНС1; 11-о – острый период НЛ, 12-п – подострый период НЛ, 13-р – ремиссия НЛ; * p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001.

Таблица 2*

Концентрация альбумина в ЦСЖ при ОЛЛ и НЛ у детей

Table 2*

Albumin concentration in CSF in ALL, NL in children

Период ОЛЛ	Статус ЦНС	Период НЛ	Альбумин ЦСЖ (г/л)		Min-max
			M± m(σ)		
1.	Р	ЦНС-1	1.	0.23±0.005(0.05)	1. 0.13-0.26
2.	ОП	ЦНС-1	2.	0.18±0.007(0.04)	2. 0.11-0.22
3.	КМР	ЦНС-1	3.	0.19±0.01(0.05)	3. 0.17-0.24
4.	ДНЛ	ЦНС-3	о п р	4. (о) 0.26±0.03(0.09) (п) 0.29±0.03(0.09)** (р) 0.27±0.02(0.05)	4. (о) 0.19-0.29 (п) 0.16-0.49 (р) 0.17-0.38
5.	КНЛ	ЦНС-3	о п р	5. (о) 0.31±0.02(0.08)* (п) 0.34±0.02(0.08)** (р) 0.24±0.02(0.06)**	5. (о) 0.55-2.7 (п) 0.32-0.48 (р) 0.24-0.44
6.	ИНЛ	ЦНС-6	о п р	6. (о) 0.36±0.02(0.05) (п) 0.39±0.03(0.16)*** (р) 0.3±0.04(0.1)	6. (о) 0.2-3.28 (п) 0.2-0.95 (р) 0.11-1.46
Здоровые дети (Е. Цветанова, 1986)			<0.35 г/л		

*Обозначения: см. табл. 1.

Таблица 3*

Концентрация глобулинов в ЦСЖ при ОЛЛ и НЛ у детей

Table 3*

Globulin concentration in CSF in ALL, NL in children

Период ОЛЛ		Статус ЦНС	Период НЛ	Альбумин ЦСЖ (г/л)		Min-max	
				M±m(σ)			
1.	Р	ЦНС-1		1.	0.23±0.01(0.08)	1.	0.12-0.45
2.	ОП	ЦНС-1		2.	0.12±0.003(0.04)	2.	0.04-0.16
3.	КМР	ЦНС-1		3.	0.38±0.04(0.13)**	3.	0.32-0.56
4.	ДНЛ	ЦНС-3	о п р	4.	(о) 0.25±0.04(0.14) (п) 0.18±0.03(0.09) (р) 0.29±0.07(0.2)**	4.	(о) 0.16-0.32 (п) 0.08-0.24 (р) 0.23-0.31
5.	КНЛ	ЦНС-3	о п р	5.	(о) 0.42±0.05(0.17)** (п) 0.22±0.06(0.18) (р) 0.17±0.02(0.05)	5.	(о) 0.31-0.4 (п) 0.08-0.30 (р) 0.08-0.18
6.	ИНЛ	ЦНС-6	о п р	6.	(о) 0.26±0.03(0.15)* (п) 0.13±0.03(0.09) (р) 0.11±0.02(0.05)	6.	(о) 0.12-0.56 (п) 0.09-0.7 (р) 0.09-0.13
Здоровые дети (Е. Цветанова, 1986)				<0.2 г/л			

*Обозначения: см. табл. 1.

Таблица 4*

Концентрация α-аминоазота в ЦСЖ при ОЛЛ и НЛ у детей

Table.4*

α-Amino nitrogen concentration in CSF in ALL, NL in children

Период ОЛЛ		Статус ЦНС	Период НЛ	α-аминоазот ЦСЖ (моль/л)		Min-max	
				M±m(σ)			
1.	Р	ЦНС-1		1.	1.63±0.12(0.9)	1.	0.2-4.8
2.	ОП	ЦНС-1		2.	1.76±0.18(0.7)	2.	0.6-6.0
3.	КМР	ЦНС-1		3.	2.9±0.2(0.6)*	3.	1.01-6.4
4.	ДНЛ	ЦНС-3	о п р	4.	(о) 2.23±0.34(0.8) (п) 2.7±0.5(1.0)** (р) 1.9±0.19(0.5)	4.	(о)1.2-5.1 (п) 0.24-3.83 (р) 1.0-5.9
5.	КНЛ	ЦНС-3	о п р	5.	(о) 4.4±0.5(1.7)*** (п) 2.8±0.3(0.7)** (р) 2.3±0.2(0.8)	5.	(о)0.6-7.0 (п) 0.38-1.26 (р) 2.2-5.2
6.	ИНЛ	ЦНС-6	о п р	6.	(о) 1.83±0.2(0.5) (п) 3.1±0.2(0.5)*** (р) 3.7±0.5(1.1)***	6.	(о)1.7-6.03 (п) 1.6-3.9 (р) 1.1-5.93
Здоровые дети (Е. Цветанова, 1986)				1.5-2.15			

*Обозначения: см. табл. 1.

Таблица 5*

Концентрация глутаминовой кислоты в ЦСЖ при ОЛЛ и НЛ у детей

Table 5*

Glutamic acid concentration in CSF in ALL, NL in children

Период ОЛЛ	Статус ЦНС	Период НЛ	Глутаминовая кислота ЦСЖ (мкмоль/л)		Min-max
			M±m(σ)		
1. Р	ЦНС-1		1.	56.8±4.44(31.5)	1. 50.0-171.4
2. ОП	ЦНС-1		2.	60.3±8.26(28.9)	2. 19.0-95.0
3. КМР	ЦНС-1		3.	57.1±8.2(22.7)	3. 38.1-125.7
4. ДНЛ	ЦНС-3	о п р	4.	(о) 78.7±8.42(24.7) (п) 62.5±9.2(20.7) (р) 32.1±13.4(23.3)	4. (о)1.0-190.4 (п) 53.4-82.73 (р) 43.7-143.8
5. КНЛ	ЦНС-3	о п р	5.	(о) 95.2±12.6(30.4)*** (п) 76.2±9.0(26.9)** (р) 152.32	5. (о)19.0-114.2 (п) 60.4-103.2
Здоровые дети (Е. Цветанова, 1986)			3.58-61.1		

*Обозначения: см. табл. 1.

Таблица 6*

Концентрация глутамина в ЦСЖ при ОЛЛ и НЛ у детей

Table 6*

Glutamine's concentration of CSF in ALL, NL in children

Период ОЛЛ	Статус ЦНС	Период НЛ	Глутамин ЦСЖ (мкмоль/л)		Min-max
			M±m(σ)		
1. Р	ЦНС-1		1.	604.9±29.5(252.5)	1. 233.2-1515.7
2. ОП	ЦНС-1		2.	744.4±66.8(173.8)*	2. 466.4-1516.0
3. КМР	ЦНС-1		3.	846.0±55.7(184.7)**	3. 571.3-1165.9
4. ДНЛ	ЦНС-3	о п р	4.	(о) 656.2±9.3(92.3) (п) 600.4±36.4(87.4) (р) 563.5±42.0(72.7)	4. (о) 629.6-1340.8 (п) 570.4-682.73 (р) 437.2-1130.9
5. КНЛ	ЦНС-3	о п р	5.	(о) 717.±50.9(160.8)** (п) 632.8±50.7(130.0) (р) 291.5	5. (о)582.9-816.1 (п) 560.4-783.2
Здоровые дети (Е. Цветанова, 1986)			660.0±200.0		460.0-860.0

*Обозначения: см. табл. 1.

Таблица 7*

Концентрация N-ацетилнейраминовой кислоты (НАНК) в ЦСЖ при ОЛЛ и НЛ у детей

Table7*

N-acetylneuraminic acid concentration in CSF in ALL, NL in children

Период ОЛЛ статус ЦНС		Цитоз ЦСЖ (кол-во клеток/мм ³)		N-ацетилнейраминовая кислота ЦСЖ мг/л					
				Min		max		M±m(σ)	
1.	Р ЦНС-1	1.	0 – 5	1.	12.7	1.	46.0	1.	31.6±2.5(8.5)
2.	ОП ЦНС-1	2.	0 – 5	2.	19.6	2.	66.0	2.	36.6±6.0(19.9)
3.	КМР ЦНС-1	3.	0 – 7	3.	29.6	3.	84.0	3.	54.8±10.2(25.2)
4.	ДНЛ ЦНС-3	4.	(o)6-318 (п)0-137 (p)0-23	4.	(o) 22.0 (п) 44.0 (p) 8.0	4.	(o) 78.0 (п) 60.0 (p) 82.0	4.	(o)66.2±5.2(11.7)** (п) 50.4±2.5(4.9) (p) 40.3±3.5(6.1)
5.	КНЛ ЦНС-3	5.	(o)1-672 (п)0-158 (p)0-13	5.	(o) 31.2 (п) 22.8 (p) 41.9	5.	(o) 180.0 (п) 100.0 (p) 121.8	5.	(o)111.5±13.1(22.7)*** (п) 55.3±16.2(32.4) (p) 52.5±1.2(2.0)
6.	ИНЛ ЦНС-6	6.	(o)9-26 (п)0-10 (p)0-8	6.	(o) 167.2 (п) 43.4 (p) 36.0	6.	(o) 180.0 (п) 85.2 (p) 98.0	6.	(o) 173.6±6.4(9.0)*** (п) 64.3±20.9(36.2) (p) 67.0±31.0(43.8)
7.	N		0-5		5.4		19.8		12.6 ±7.2

*Обозначения: см. табл. 1.

Для нейровизуализации при ОЛЛ, НЛ применяются в настоящее время компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная венография, диффузно-взвешенная магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия [1].

Доказано, что магнитно-резонансная томография, компьютерная томография с контрастированием дают высокую ча-

стоту ложнонегативных (ЛН) показателей 30-58%. Так, по данным литературы, магнитно-резонансная венография может облегчить диагностику местоположения тромба в синусе, компьютерная томография даже с контрастированием в 10-40% дает ложнонегативные результаты.

Сейчас различают НЛ по области поражения, когда происходит вовлечение вещества торможения головного

мозга, оболочек, спинного мозга и черепно-мозговых нервов (ЧМН), которые подтверждены патоморфологически. Наиболее распространенными неврологическими симптомами НЛ, которые согласуются с литературой, являются головная боль, психические изменения по типу неврозов, снижение когнитивных способностей, судорожный синдром.

КНЛ проявляется обычно симптомами менингита, пареза ЧМН (V, I пар), оптической нейропатии (1/2 сторонней) – которая часто является 1-м симптомом (в современных условиях лазерная терапия сохраняет зрение), невропатии нижней ветви ЧМН V в виде онемения подбородка. Краниальная невропатия может встречаться и нечасто – по типу поражения глазодвигательных, лицевых, возвратных ЧМН, которые проявляются птозом, диплопией, парезом мимических мышц или голосовых связок.

Самым информационным методом диагностики НЛ является люмбальная пункция, цитология [8, 9].

Таким образом, большой процент ложнонегативных результатов (30-58% – почти половина случаев) не позволяет рекомендовать МРТ и КТ к широкому использованию в практике при НЛ. Магнитнорезонансная томография, компьютерная томография в данном контексте можно использовать как инструментальные методы визуализации в случаях КНЛ, но более информативно при вторичных опухолях [6].

ЭЭГ хорошо регистрирует изменения в процессах возбуждения и торможения головного мозга, но не выявляет НЛ. В настоящее время самым чувствительным подходом в выявлении отдаленных последствий химиотерапии признается метод магнитнорезонансной спектроскопии [12].

Люмбальная пункция выявляет ИНЛ на ранних стадиях ОЛЛ, ДНЛ на доклиническом этапе, когда клинические признаки отсутствуют, подтверждает КНЛ, но пока не диагностирует оккультную НЛ (ОНЛ), хотя всеми исследователями признается наличие ОНЛ у всех больных, в связи с чем этот момент учитывается при планировании протокольной терапии у каждого пациента [10].

На современном этапе ОНЛ не диагностируется. Нам представилась интересная работа по сиаловой кислоте ЦСЖ при ОЛЛ, НЛ [7]. Было выявлено статистически достоверное увеличение ее величины при НЛ, что позволяет рекомендовать ее использование во все периоды заболевания, но особенно в инициальный/индукционный период для раннего выявления ИНЛ еще без плеоцитоза или ИНЛ на самых ранних стадиях ОЛЛ.

Выводы

1. Общий белок, N-ацетилнейраминавая кислота, α-аминоазот ЦСЖ при ОЛЛ, НЛ отражали течение заболевания, значительно повышаясь в ОП и снижаясь при наступлении ремиссии на фоне проводимого лечения.

2. Концентрационные градиенты соответствовали 3 вариантам течения НЛ: с исходом в ремиссию, с затяжным течением, с летальным исходом, показывая свою значимость как предикторов НЛ. Различные варианты НЛ показали разную степень и динамику величин повышения и снижения ИП. Так, максимальное увеличение величин наблюдалось при ИНЛ. Также при ИНЛ происходило тах и быстрое уменьшение ИП, однако не до контрольных значений. ИНЛ по активности полученных величин даже превосходит КНЛ, несмотря на незначительный плеоцитоз (меньше 10 кл). ИНЛ – фактор риска ОЛЛ, согласно всем международным протоколам.

3. Обследованные величины быстро снижаются на фоне протокольной терапии. ТГТ эффективна. ТГТ можно обозначить как тройной эффект, как «золотой стандарт» ИТТ.

ДНЛ по активности вышеуказанных величин может быть равноценным КНЛ. Снижения до первоначальных значений не происходит.

4. КНЛ не всегда сопровождается высоким плеоцитозом, но практически всегда имел высокие величины определявшихся показателей. Возможно, это свидетельствует о глубокой лейкемизации ЦНС в веществе головного мозга (не только оболочки).

Различные варианты КНЛ имели увеличенные значения величин. Степень повышения зависела от остроты и распространенности процесса.

5. ЦСЖ-данные острого периода ОЛЛ были равноценны костномозговому рецидиву ОЛЛ

6. Общий белок ЦСЖ с удлинением ремиссии повышается за счет реакции нейроменингеальных структур.

7. Ремиссионные величины НЛ могут иметь повышенные значения при полной ремиссии ОЛЛ.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Вильчевская Е.В. Поздние осложнения профилактики нейролейкемии у детей с острым лимфобластным лейкозом // Укр. журнал гематолтрансфуз. 2002. №4. С.25-29.
2. Лушников Е.Ф. 20-лет морфологических исследований медицинских последствий Чернобыльской аварии // Архивпатологии. 2006. Т.2, №68. С.3-7.
3. Рогачева Е.Р. Оптимизация ЦНС-направленной терапии в программном лечении острого лимфобластного лейкоза у де-

тей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2007.

4. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2015. №2. С.5-15.

5. Румянцева Ю.В. Риск-адаптированная терапия острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков в исследовании ALL-MB-2002: Автореф. дисс. ... докт.мед. наук. М.; 2011

6. Шугарева Л.М., Бойченко Э.Г. Неврологические осложнения у детей с острым лимфобластным лейкозом // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т.2, №112. С.80-84.

7. Asami T., Tanaka A., Asami K., Sakai K. Use of cerebrospinal fluid sialic acid to diagnose and monitor CNS leukemia // Acta med. Etbiol. 1986. 3. Pp. 85-92.

8. Chamberlain M.C. Leukemia and the nervous system. *Medicine Current Oncology Reports // Cancer Neurology In Clinical Practice.* 2008.7. Pp.555-565

9. Ficek K., Blamek S., Sygula D., Mischczyk L., Santa-Jakimczyk D., Tarnawski R. Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy // Acta Neurochir. 2010. 106. 195. Pp.7.

10. Goldman A., Hain R., Liben S. Oxford textbook of palliative care for children. 2nd edition. Oxford university press. 2012.

11. Karachunsiy A., Romiantseva J., Lagoiko S., Buhner C., Tallen G., Aleinikova "O. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB-2002." *Leukemia.* 2015. 10.1038. Pp.63-66.

12. Laningham F.H., Kun L.E., Wilburn R.E. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae // *Neuroradiology.* 2007. 49.11. Pp.873-888.

13. Sandberg D.I., Bilsky M.H., Souweidane M.M., Bzdil J., Gutin P.H. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases // *Neurosurgery*. 2000. 47.1. Pp.49-54.

14. Shrappe M. Evolution of BFM trials for childhood acute lymphoblastic leukemia // *Ann. Hematol.* 2004. 83.1. Pp. 121-123.

References

1. Vilchevskaya, E.V. (2002), "Pozdniye oslozhneniya profilaktiki neyroleykemii u detey s ostrym limfoblastnym leykozom" [Late complications of prevention of neuroleukaemia in children with acute lymphoblastic leucosis], *Ukr. Jurnal hematoltransfuz*, 4, 25-29. *Russian*.

2. Lushnikov, E.F. (2006), "20-let morfologicheskikh issledovaniy meditsinskikh posledstviy Chernobyl'skoy avarii" [20-years of morphological research of medical consequences of Chernobyl accident], *Archiv patologii*, 2 (68), 3-7. *Russian*.

3. Rogacheva, E.R. (2007), *Optimizatsiya TSNS-napravlennoy terapii v programnom lechenii ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey*. M. [Optimization of CNS-target therapy in acute lymphoblastic leukemia in children] Abstract of doctoral thesis in med. sciences. Moscow, 44. *Russian*.

4. Rumyantsev, A.G. (2015), "Evolutsiya lecheniya ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey: empiricheskiye, biologicheskiye i organizatsionnyye aspekty" [Evolution of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children; empiric, biological and organization aspects], *Voprosi gematologii/oncologii i immunologii v pediatrii*, 2, 5-15. *Russian*.

5. Rumyantseva, J.V. (2011), *Risk-adaptirovannaya terapiya ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey i podrostkov v issledovanii ALL-MV-2002*: Abstract of PhD thesis in med. sciences. M.; [Risk-adapting therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and teenagers in research ALL-MB-2002]. Abstract of doctoral thesis in med. sciences. Moscow, 44. *Russian*.

6. Shugareva, L.M., Boichenko, A.G. (2012), "Nevrologicheskiye oslozhneniya u detey s ostrym limfoblastnym leykozom" [Neuro-

logic complications in children with acute lymphoblastic leukemia], *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2 (112), 80-84. *Russian*.

7. Asami, T., Tanaka, A., Asami, K., Sakai, K. (1986), "Use of cerebrospinal fluid sialic acid to diagnose and monitor CNS leukemia", *Acta med. etbiol*, 34 (3), 85-92.

8. Chamberlain, M.C. (2008), "Leukemia and the nervous system. Medicine Current Oncology Reports", *Cancer Neurology In Clinical Practice*, 7, 555-565.

9. Ficek, K., Blamek, S., Sygula, D., Miszczyk, L., Santa-Jakimczyk, D., Tarnawski, R. (2010), "Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy", *Acta Neurochir*, 106, 195-197.

10. Goldman, A., Hain, R., Liben, S. (2012), *Oxford textbook of palliative care for children. 2nd edition*. Oxford university press.

11. Karachunsiy, A., Romiantseva, J., Langoiko, S., Buhner, C., Tallen, G., Aleinikova, O. (2015), "Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB-2002", *Leukemia*, 10 (1038), 63-66.

12. Laningham, F.H., Kun, L.E., Wilburn, R.E. (2007), "Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae", *Neuroradiology*, 49 (11), 873-888.

13. Sandberg, D.I., Bilsky, M.H., Souweidane, M.M., Bzdil, J., Gutin, P.H. (2000), "Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases", *Neurosurgery*, 47 (1), 49-54.

14. Shrappe, M. (2004), "Evolution of BFM trials for childhood acute lymphoblastic leukemia", *Ann.Hematol*, 83 (1), 121-123.

Джаныбекова Индира Алтынбековна, старший преподаватель, кандидат медицинских наук

Dzhanybekova Indira Altynbekovna, Senior Lecturer, PhD in Medicine