УДК:

**ВОПРОСЫ НЕЙРОЛЕЙКОЗА ПРИ ЛЕЙКОЗАХ У ВЗРОСЛЫХ: ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА.**

Сабитходжаева С. У.,

Ташкентская медицинская академия

Ключевые слова: лекоз, нейролекоз, частота, лечение, профилактика, химиотерапия, метотрексат, цитозар, преднизолон, лучевая терапия.

Одной из наиболее драматических вопросов гематологии являются проблемы роста заболеваемостью лейкозами и его грозных осложнений, одним из которых является нейролейкоз [ 1,2 ].

Нейролейкоз (нейролейкемия, менингеальная лейкемия, лейкемический менингоз) – представляет собой метастатическое поражение центральной и периферической нервной системы, чаще всего является неврологическим осложнением различных форм острого лейкоза [2].

Впервые поражение нервной системы лейкозным процессом описано в 1823 г., проявлявшейся головной болью, рвотой, сонливостью или раздражительностью, эпилептическими припадками, в тяжелых случаях комой [1].

Нейролейкоз может развиться как в период ремиссии, так и в острой фазе заболевания, может протекать субклинически и обусловливать в последующем рецидивы заболевания. По мнению А. И. Воробьева (1990), нейролейкоз это не клиника, а цитоз [6]. На основании патоморфологических исследований (2009) С. В. Жолобовой, установлено, что имеются два пути проникновения лейкозных клеток в ЦНС: контактный - с костей черепа и позвоночника на твердую мозговую оболочку и ее воронки черепных и спинномозговых нервов. Это доказывалось частотой вовлечения в процесс нервных стволов, преимущественной локализацией лейкозных клеток в оболочках основания мозга, в твердой оболочке и строме тройничных узлов, в оболочках гипофиза, сочетанием лейкемидов на коже волосистой части головы с наличием лейкозных инфильтратов на твердой оболочке свода черепа и узурами костей черепа. Второй путь метастазирования - это диапедезный - из переполненных сосудов мягкой оболочки в ликвор и в вещество мозга по околососудистым пространствам [5 ] .

Установлено, что с увеличением длительности жизни больных с лейкозами резко повышается частота нейролейкоза. Так, по данных некоторых авторов из числа больных, проживших 1 год, нейролейкоз возникал у 26,8%; если длительность жизни увеличивалась до 3 и 5 лет, то частота нейролейкоза составляла 70,5% и 92,1% соответственно [3,4]. При чем по данным многих авторов отсутствие клинических проявлений нейролейкоза не означает отсутствия лейкозного поражения оболочек. Так, у 50% больных без клинических проявлений нейролейкоза и с нормальной цереброспинальной жидкостью при морфологическом исследовании выявляется лейкозная инфильтрация оболочек головного мозга. В случае поражения вещества головного мозга может обнаруживаться очаговое поражение при компьютерной томографии или патологический очаг на ЭЭГ [4].

Благодаря развитию и усовершенствованию методов диагностики и лечения лейкозов, с 2000-х годов эффективность лечения и профилактики лейкозов в Узбекистане практически возросла.

Практическая помощь НИИГ и ПК МзРУз в овладении технологиями лечения и в подготовке медицинского персонала путем стажировки специалистов в ведущих мировых клиниках, позволила внедрить современные протоколы лечения лейкозов не только в клинике института, но и в областных гематологических центрах. Однако, несмотря на успехи, проблема нейролейкоза при лейкозах далека от завершения. Протокольное лечение не исключает возможность развития рецидива и фатального вторичного лейкоза.

Неоднозначна результативность терапии в различных возрастных группах больных. По разным статистическим данным, только 10-30% больных имеют длительную медиану жизни и безрецидивного течения лекозов [7].

Низкий уровень диагностической базы в городских и областных медицинских центрах, отсутствие высококвалифицированных врачей-лаборантов не позволяет провести адекватную диагностику с верификацией всех нюансов диагноза и факторов риска. До сих пор широко практикуется бессистемное лечение по разным химиотерапевтическим схемам без соблюдения дозоинтенсивности и этапности основной терапии, что соответственно повышает риск развития нейролейкоза.

Начиная с 70-х годов разрабатываются программы тотальной терапии острого лейкоза, предусматривающие наряду с проведением противорецидивной терапии и профилактику нейролейкоза. Однако и в настоящее время не существует радикальных программ профилактики нейролейкоза - частота возникновения последнего остается высокой, в особенности у больных - долгожителей, при наличии прогностически неблагоприятных факторов в начальном периоде лейкоза [3,7].   
 С внедрением в практику профилактики нейролейкоза частота возникновения последнего снизилась, но, в целом, она составляет 15%. Несмотря на проводимую профилактику нейролейкоза, частота его возникновения остается высокой, особенно у больных, длительно живущих [6].

Из вышеприведенного очевидно, что профилактические мероприятия снижают частоту нейролейкоза, но процент больных с поражением нервной системы лейкозным процессом остается высоким. Иными словами, можно сказать, что используемые в настоящее время средства и методы профилактики в различной комбинации и ритмах не позволяют добиться полной эрадикации лейкозных клеток в нервной системе, и, как следствие этого, возникновение нейролейкоза отодвигается на более отдаленные сроки. Поэтому требуется поиск более действенных мероприятий профилактики нейролейкоза.   
  
 Поскольку профилактические мероприятия в настоящее время не обеспечивают полную эрадикацию лейкозных клеток в нервной системе, то актуальной проблемой остается лечение нейролейкоза.

При проведении специфического лечения ученые рекомендуют назначать дезинтоксикационные и дегидратационные препараты (лазикс, магния сульфат, 40% раствор глюкозы), препараты, улучшающие обменные процессы в нервной системе (кислота глютаминовая, аминалон), адаптогены (экстракт элеутерококка жидкий, экстракт левзеи жидкий) [6].  
 По данным многих авторов эффект терапии определяется главным образом локализацией лейкозной инфильтрации и схемой лечения, в меньшей степени - формой острого лейкоза. Поэтому до назначения лечения они рекомендуют провести неврологическое обследование больного и определить форму нейролейкоза, установить, какие отделы преимущественно вовлечены в патологический процесс [7].

Попытки дополнить индукционную терапию при остром лейкозе средствами, препятствующими развитию нейролейкоза, предпринимались с 60-х годов. По мнению большинства исследователей, применение одного метотрексата в период индукции ремиссии существенно снижает частоту развития нейролейкоза [9]. Однако последующие наблюдения показали, что даже многократное интратекальное введение метотрексата не устраняет опасности развития нейролейкоза. В связи с этим в программах «тотальной» терапии наряду с интратекальным введением метотрексата предусматривалось облучение головного и спинного мозга [10].

В настоящее время накоплен достаточный опыт различных гематологических школ по применению комбинированной химиолучевой профилактики нейролейкоза у взрослых. По данным Н. Hustu и соавт., благодаря лучевой терапии (с облучением головного и спинного мозга до уровня S3) у 207 больных в дозе 2400 рад - достигнута более чем трехлетняя выживаемость 50% больных без развития нейролейкоза [12].

Согласно данным P. Pouillart и соавт., наилучшие результаты были получены при сочетанном применении метотрексата и цитозара в дозе 10 мг/м2 3 раза в неделю с облучением черепа и позвоночного столба в дозе 2400 рад. При указанном методе профилактики нейролейкоз развился в 6,6% случаев, а у больных, не получавших профилактического лечения (76 больных), - в 34% случаев. Результаты Н. Lieven и соавт. (1976), по применению краниоспинального облучения показывают снижение частоты специфического поражения ЦНС до 5 - 7% с одновременным увеличением 5-летней выживаемости примерно в 10 раз вместо 50 - 70% для группы больных, которым облучение не проводилось [7].

В. Considine и соавт. в период ремиссии осуществляли однократное интратекальное введение метотрексата в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в 10 дней с облучением головного (120 рад. в 2 дня) и спинного (70 рад) мозга. Полная ремиссия в течение 3 лет наблюдалась у 72 больных группы сравнения [7 ].

Профилактика нейролейкоза должна начинаться рано - в периоде индукционной терапии. Многие зарубежные гематологи предпочитают комбинированный метод, включающий облучение головы в суммарной дозе 18-24 Гр и эндолюмбальное введение метотрексата 12,5 мг\м2 4-6 раз интервалом 3-5 дней, возможно сочетание метотрексата и цитозара (30 мг\м2) [11,12]. Тестом, подтверждающим диагноз, является исследование ликвора, глазного дна, ЭЭГ, присоединение неврологической симптоматики, для лечения – наиболее универсальным средством является интратекальное введение метотрексата в дозе 12,5 мг\м2 каждые 5 дней [12].

Помимо метотрексата многие отечественные и зарубежные авторы рекомендуют вводить и другие цитостатические препараты: цитозар (30 мг\м2 ), циклофосфан (80-100 мг\м2 ). В случае недостаточного эффекта целесообразно использовать лучевую терапию в локальной разовой дозе 50-200 Гр через 1-2 дня, курс продолжают до клинического эффекта. Лечение нейролейкоза следует продолжать до полной санации ликвора[7,12] .

Плохой прогноз лечения взрослых пациентов с изолированной нейролейкемией объясняет неослабевающий интерес спе­циалистов к этой проблеме: четырехлетняя общая выживаемость среди взрослых составляет лишь 6% [4] .

Необходимость профилактики нейролейкоза у взрослых пациентов была доказана различными зарубежными многоцен­тровыми рандомизированными исследованиями [4,7], сравнивавшим ре­зультаты лечения в двух группах пациентов с острым лимфобластным лейкозом: в одной профилактика нейролейкоза включала краниальное облучение (24 Гр) и интратекальное введение метотрексата, в другой она была исключена из терапии. В ходе исследования были полу­чены следующие данные: в первой группе частота поражения ЦНС составила 10,7%, во второй (без проведения профилактики нейролейкоза) величина этого показателя была значительно выше и достигла 35,29%. Разница между безрецидивной и общей выживаемостью в исследуемых группах не обнаружена.

Подобные результаты были получены российскими учеными при ретроспективном анализе итогов лечения 248 пациентов (с 1969 г. по 1983 г.), где поражение ЦНС развилось у 32% больных из числа тех пациентов, ко­торым профилактика не проводилась. В группе больных, в курс лечения которых входила профилактика нейролейкоза, этот показатель составил составил 12,5% [7].

Практика показывает, что частота развития нейролейкоза неодинакова в разных груп­пах больных. Неблагоприятными факторами считаются высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки (>600 ед/л) и высокий пролиферативный индекс (S+G2M >/=14%): при которых в течение года нейролейкемия развивает­ся у 55% пациентов, а среди больных с нормальными показа­телями она составляет 4% [8].

Если целесообразность профилактики нейролейкоза как неотъемлемой части лечения ОЛЛ в настоящее время признана [7], то вопросы выбора стратегии и тактики ее профилактической терапии, определения "золотого стандарта" в онкогематологии до сих пор открыты.

Существует несколько основных вариантов профилактики нейролейкоза. Первый - интратекальная терапия, которая эффективно предупреждает возникновение ней­ролейкемии у больных лейкозом при стандартном риске развития рецидива. По некоторым данным, при интратекальном введении метотрексата у взрос­лых пациентов частота развития нейролейкоза составляет 8-19% [4,7]. Трехкомпонентная интратекальная терапия (ТИТ) обеспечивает неплохие результаты у взрослых пациентов. Наиболее эффективна она в группе стандартного риска, в то время как в группе высокого риска даже в сочетании с высокодозной терапией отмечается высокая частота нейролейкоза [12].

Второй вариант профилактики нейролейкоза - сочетание интратекальной терапии и системной высокодозной химиотерапии, являющееся результативным у взрослых па­циентов с ОЛЛ (частота нейролейкоза - 3-12% [10,11]). Этот вариант профилактики также эффективен у больных, исключение составляют больные с исходно высоким лейкоцитозом. После отказа от краниального облучения в этой группе больных была отмечена высокая частота нейролейкоза - до 26%, несмотря на проводившуюся интратекальную и интенсивную системную терапию [11].

Третий вариант, действенность которого подтверждается данными многочисленных исследований, - подключение краниального облучения (18-24 Гр) к интратекальной терапии. Частота нейролейкоза после реализации данно­го варианта профилактики, составляет 4,7-16,1% [7].

Проведение лучевой терапии ученые рекомендуют проводить как во время индукции, так и после кон­солидации. Следует отметить, что у взрослых пациентов со стандартным риском перенос облучения со второго месяца терапии на более поздний срок и замена на высокодозную терапию при высоком риске с одновре­менным введением ТИТ во время консолидации, реиндукции и поддержи­вающей терапии сопровождались увеличением частоты поражения ЦНС и ухудше­нием общих результатов [12].

Таким образом, важнейшим принципом лечения и профилактики нейролейкоза является принцип дифференцированности, предписывающий при выборе режима лечения и профилактики учитывать наличие у больного факторов риска развития ре­цидива.

USED LITERATURE

1. Воробьев А. И., Кременецкая А. М., Лорие Ю. Ю., Харазишвили Д. В., Шкловский-Корди Н. Е. «Старые» и «новые» опухоли лимфатической системы. Тер архив 2000; 7: 9—13.
2. Лоpия С. С., Pумянцев А. Г., Деpбенева Л. И. Некотоpые пpогностические хаpактеpистики пpи остpом лимфобластном лейкозе в подpостковом возpасте, М.- 2001 Гематология и трансфузиология № 2, С. 24.
3. Лукъянова Н. Ю., Кулик Г. И., Чехун В. Ф. Роль генов р53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей. Вопр онк 2000; 46(2): 121—128.
4. Маякова Н. В., Карачунский А. И. Нейролейкемия. Проблемы диагностики, профилактики и лечения. // Гематология и трансфузиология. -2000.- №6.- С.35-39.
5. Петеpсон И. С., Тупицын Н. Н., Махонова Л. А., Матвеева И. И. Моpфоиммунологическая хаpактеpистика кpупноклеточных анапластических лимфом у детей. Вопросы гематологии, онкологии и имуннологии в педиатрии 2003.-т. 1.-№1.- С.79-82
6. Руководство по гематологии в 3 т. Т.1. Под ред. А. И.Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2002, - 280с.
7. Филатов Л.Б., Юбкин В.И. //Краниальное облучение как элемент профилактики нейролейкемии у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом. Ж. Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т.51 – №2. – С.10–17.
8. Surapaneni U.R., Cortes J., Thomas D. et al. Central nervous system re­lapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2012; 94(3): 773-779.
9. Ravandi F., Cortes J., Estrov Z. et al. CD56 expression predict occur­rence of CNS disease in acute lymphoblastic leukemia. Leukemia Research 2010; 26(7): 643-649.
10. Cortes J. Central nervous system involvement in adult acute lympho­cytic leukemia. Hematol./Oncol. Clin. North Am. 2010; 15(1): 145-162.
11. Gokbuget N., Hoelzer D. Meningeosis leukaemica in adult acute lym­phoblastic leukemia. J. Neuro-oncol. 2008; 38(2-3): 167-180.
12. Takeuchi J., Kyo T., Naito K. et al. Induction therapy by frequent ad­ministration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive con­solidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSC- ALL93 study. Leukemia 2012; 16(7): 1259-1266.
13. Kantarjian H. O'Brien S.M., Smith T.L. et al. Results of treatment with Hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2012; 18(3): 547-561.
14. Linker C., Damon L., Ries C., Navarro W. Intensified and shortened cy­clical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. J. Clin. Oncol. 2012; 20(10): 2464-2471.

**РЕЗЮМЕ**

**ВОПРОСЫ НЕЙРОЛЕЙКОЗА ПРИ ЛЕЙКОЗАХ У ВЗРОСЛЫХ: ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА.**

Сабитходжаева С.У

Ташкентская медицинская академия

Одной из наиболее драматических вопросов гематологии являются проблемы роста заболеваемостью лейкозами и его грозных осложнений, одним из которых является нейролейкоз. Установлено, что с увеличением длительности жизни больных с лейкозами резко повышается частота нейролейкоза. Так, по данных некоторых авторов из числа больных, проживших 1 год, нейролейкоз возникал у 26,8%; если длительность жизни увеличивалась до 3 и 5 лет, то частота нейролейкоза составляла 70,5% и 92,1% соответственно. Важнейшим принципом лечения и профилактики нейролейкоза является принцип дифференцированности, предписывающий при выборе режима лечения и профилактики учитывать наличие у больного факторов риска развития ре­цидива.

*Ключевые слова: лекоз, нейролекоз, частота, лечение, профилактика, химиотерапия, метотрексат, цитозар, преднизолон, лучевая терапия.*

**SUMMARY**

**Issues in neuroleukemia adult leukemia: treatment and prevention.**

**Sabithodjaeva S.U**

**Tashkent Medical Academy**

One of the most dramatic issues of hematology are teething problems in leukemia and its severe complications, one of which is neuroleukemia. It is found that with increasing duration of life of patients with leukemia incidence rises sharply neuroleukemia. Thus, according to the data of some authors of the number of patients who survived 1 year, neuroleukemia arose in 26.8%; if the duration of life increased to 3 and 5 years, the frequency neuroleukemia was 70.5% and 92.1% respectively. The most important principle of treatment and prevention is the principle of differentiation neuroleukemia ordering when selecting treatment and prevention, patients have to take into account risk factors re¬tsidiva.

Keywords: lekoz, neyrolekoz, frequency, treatment, prevention, chemotherapy, methotrexate, cytarabine,prednisone, radiotherapy.

**ХУЛОСА**

**Лейкозлар билан оғриган катталарда нейролейкознинг саволлари: даволаш ва профилактика.**

Сабитходжаева С.У

Ташкентская медицинская академия

Гематологиянинг долзарб саволларидан бири бу лейкозларнинг ва уларнинг асоратларининг кўпайиши муаммолари. Булардан бири бу нейролейколздир. Маълумки, лейкоз билан оғриган беморларнинг яшаш муддатини узайиши билан нейролейкознинг кузатилиши хам ортади. Айрим олимларнинг маълумотларига кўра 1 йил яшаган беморлар орасида нейролейкоз 26,8% кузатилган; 3 дан 5 ёшгача умр кўрган беморларда, нейролейконинг кузатилиши 70,5% ва 92,1% ташкил қилади. Нейролейкознинг асосий даволаш ва профилактика принципларидан бири дифференциациялаш принципи, даволаш ва профилактика режимини танлашда беморларда рецидивларнинг ривожланиш хавф омилларини инобатга олиш.

Калит сўзлар:лекоз, нейролекоз, учраш сони, даволаш, профилактика, химиотерапия, метотрексат, цитозар, преднизолон, нур терапия.