

- Berezkin D. P., Hayrapetyan M. Kh., Barseghyan B. C. Prognostic factors most influencing the survival of patients with skin melanoma. Clinic and treatment of melanoma of the skin: Abstracts of all-union symposium. L., 1990. P. 7–9.
13. Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J, et al. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. *Ann Surg* 1997; 225: 1–14.
14. Löffler H, Neben K, Krämer A. CUP-Syndrom. *Epidemiologie und Pathogenese. [Cancer of unknown primary. Epidemiology and pathogenesis]. Radiologe.* 2014; 54 (2): 107–11. German. DOI: 10.1007/s00117-013-2544-z.
15. Löffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, Endris V, Hielscher T, Lohneis P, Folprecht G, Stenzinger A, Diefel M, Weichert W, Krämer A. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget.* 2016; 12: 7 (28): 44322–44329. DOI: 10.18632/oncotarget.10035.

Статья поступила / Received 27.02.23
Получена после рецензирования / Revised 13.03.23
Принята в печать / Accepted 17.03.23

Сведения об авторах

Крыловецкая Мария Александровна, врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии¹. E-mail: mariyakrilo@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0868-3948

Комаров Игорь Геннадьевич, д.м.н., проф., в.н.с.¹, проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого². E-mail: komaroving@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3495-5521

Комаров Максим Игоревич, к.м.н., н.с. онкологического отделения хирургических методов лечения № 4 НИИ клинической онкологии¹. E-mail: 0050037@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3670-0880

Гусарова Ольга Андреевна, врач – ординатор-эндоскопист эндоскопического НИИ клинической онкологии¹. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6179-1115

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., врач-эндоскопист, зав. эндоскопическим отделением НИИ клинической онкологии¹, проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого². E-mail: malikhova@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-0829-7809

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Крыловецкая Мария Александровна. E-mail: mariyakrilo@gmail.com

About authors

Krylovetskaya Maria A., endoscopist at Endoscopy Dept of Research Institute of Clinical Oncology¹. E-mail: mariyakrilo@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0868-3948

Komarov Igor G., DM Sci (habil.), professor, leading researcher¹, professor at Dept of Oncology and Palliative Medicine n.a. A. I. Savitsky². E-mail: komaroving@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3495-5521

Komarov Maxim I., PhD Med, researcher at Oncology Dept of Surgical Methods of Treatment No. 4 of Research Institute of Clinical Oncology¹. E-mail: 0050037@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3670-0880

Gusarova Olga A., resident endoscopist at Endoscopy Dept of Research Institute of Clinical Oncology¹. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6179-1115

Malikhova Olga A., DM Sci (habil.), endoscopist, head of Endoscopy Dept of Research Institute of Clinical Oncology¹, professor at Dept of Oncology and Palliative Medicine n.a. A. I. Savitsky². E-mail: malikhova@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-0829-7809

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Krylovetskaya Maria A. E-mail: mariyakrilo@gmail.com

Для цитирования: Крыловецкая М. А., Комаров И. Г., Комаров М. И., Гусарова О. А., Малихова О. А. Метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага. *Медицинский алфавит.* 2023; (10): 30–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-30-35>.

For citation: Krylovetskaya M. A., Komarov I. G., Komarov M. I., Gusarova O. A., Malikhova O. A. Metastases of melanoma in lymph nodes with unknown primary site. *Medical alphabet.* 2023; (10): 30–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-30-35>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-35-40

Электроэнцефалографические предикторы эпилептиформной активности у детей с лимфоидными опухолями при программмной терапии

Е. И. Кузнецова¹, Н. А. Горбачевская^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Минздрава России, Москва

³Научно-образовательный центр нейробиологической диагностики наследственных психических заболеваний ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье показана роль сравнительного ЭЭГ-картирования для прогнозирования эпилептиформной активности, которую невозможно предсказать по фоновой ЭЭГ.

Цель. Поиск электроэнцефалографических предикторов симптоматических эпилептиформных приступов у детей и подростков с лимфоидными опухолями во время терапии.

Материал и методы. Представлены результаты ЭЭГ-исследования 20 детей и подростков в возрасте от 7 до 15 лет с лимфоидными опухолями в период химиотерапии по программе B-NHL-BFM-90/95 и ALL IC-BFM 2002. В зависимости от наличия клинических проявлений пациенты разделены на группы: первая группа (n = 10, без эпилептиформных знаков в ЭЭГ), вторая группа (n = 10, с наличием эпилептиформных знаков).

Результаты. У пациентов первой группы, у которых не было клинических проявлений (судорог), в ЭЭГ регистрировали значимо лучший, по сравнению с пациентами второй группы, альфа-ритм и сенсомоторный ритм (p < 0,001) и значимо меньше дельта-активности и бета-частот (p < 0,001). Обнаружено, несмотря на отсутствие эпилептиформных знаков в ЭЭГ, что у этих пациентов меньше ЭЭГ-коррелятов комплексов «пик – волна» и значимо меньше значений мощности в полосах дельта- и бета-2 – диапазонов частот (p < 0,001).

Вывод. Применение сравнительного ЭЭГ-картирования позволило выявить предикторы эпилептиформной активности у детей и подростков с лимфоидными опухолями во время проведения химиотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети и подростки, лимфоидные опухоли, химиотерапия, судороги, предикторы, электроэнцефалография.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Electroencephalographic predictors of epileptiform activity in children with lymphoid tumors under therapy

E. I. Kuznetsova¹, N. L. Gorbachevskaya^{2,3}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Scientific Centre for Mental Health, Moscow, Russia

³Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective. To identify electroencephalographic predictors of symptomatic seizure in children and adolescent with lymphoid tumors during chemotherapy.

Material and methods. EEG results of a study in 20 children aged 7 to 15 years with lymphoid tumors during chemotherapy under the B-NHL-BFM-90/95 и ALL IC-BFM 2002 program are presented. Depending on the presence of clinical manifestations, patients were divided into groups: 1st group (n = 10 without epileptiform signs), 2nd group (n = 10 with epileptiform signs).

Results. In patients of group 1, who did not have clinical manifestations (seizures), the EEG recorded a significantly better, compared with patients of group 2, spectral density in band alpha rhythm and sensorimotor rhythm ($p < 0.001$) and significantly less delta activity and beta frequencies ($p < 0.001$). It was found that, despite the absence of epileptiform signs in the EEG, these patients had fewer EEG correlates of the 'spike-wave' complexes, and significantly less power levels of delta and beta-2 frequency bands ($p < 0.001$).

Conclusions. The use of comparative EEG mapping made it possible to identify predictors of epileptiform activity in children and adolescents with lymphoid tumors during chemotherapy.

KEYWORDS: children, adolescents, lymphoid tumors, chemotherapy, seizure, predictors, electroencephalography.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding: the study was performed without external funding.

Введение

Применение современных схем иммунохимиотерапии существенно увеличило многолетнюю выживаемость более 90 % детей с лимфоидными опухолями (ЛО) [1–4]. Однако интенсивные курсы терапии с системным и интратекальным введением метотрексата (MTX) в высоких дозах (1–5 г/м²), цитозара, ифосфамида, оказывают побочное влияние на центральную нервную систему (ЦНС) в виде энцефалопатии, неврологических дефицитов, судорог. Непосредственные и отдаленные результаты проводимого противоопухолевого лечения являются важным показателем, который следует учитывать при проведении противоопухолевого лечения [5]. У детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) во время лечения эпилептические приступы возникают в 5,5 % наблюдений. Лекарственные препараты, метаболические нарушения, инфекционные процессы, структурные изменения в веществе мозга являются этиологическими факторами судорог у детей с ОЛЛ во время терапии [6]. В нашем предыдущем исследовании мы показали, что у 80 % детей с ЛО во время терапии возникали осложнения, такие как головная боль, нарушение сна, страхи, в 8,3 % наблюдений развились судороги [7]. Исследование С. Var (2017) посвящено определению прогностических маркеров эпилепсии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), выполненной до начала приступа, у детей с синдромом Стерджа – Вебера (нейродерматозом). При этом заболевании часто возникает эпилепсия с плохим неврологическим прогнозом. Показано, что спайки, комплексы «пик – волна» на ЭЭГ могут быть полезным маркером для выявления пациентов с риском развития эпилепсии. Биоэлектрическая активность головного мозга в детском возрасте имеет особенности. В норме у детей 7–8 лет в ЭЭГ преобладают альфа-волны 8 Гц и лучше выражены в затылочных областях. К 9 годам частота альфа-ритма составляет 9 Гц, а у подростков 13–19 лет – 10 Гц,

с минимальной амплитудой 55 мкВ. С увеличением возраста уменьшается количество медленных волн, это происходит к 9–10 годам и составляет 25 %, а у подростков 13–19 лет – 0,5 %. Пароксизмальные эффекты, к которым относятся психомоторные варианты паттерна, комплексы «пик – волна», спайки 14–16 Гц составляют у детей 15 %, а у подростков – 5 % [8].

Актуальным является поиск ранних предпосылок развития эпилептиформных приступов у детей с ЛО. Информативным биологическим методом оценки функционального состояния головного мозга является ЭЭГ. Прогнозирование эпилептиформных нарушений имеет практическое значение при проведении терапии у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Цель исследования: поиск электроэнцефалографических предикторов симптоматических эпилептиформных приступов у детей и подростков с лимфоидными опухолями во время терапии.

Материалы и методы

Обследовано 20 детей (12 мальчиков и 8 девочек) в возрасте от 7 до 15 лет (средний возраст 12 лет) с лимфоидными опухолями. Из них 9 – с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и 11 – с ОЛЛ. Все пациенты получали лечение по модифицированным программам B-NHL-BFM-90/95 (B-non-Hodgkin lymphomas Berlin-Frankfurt-Munster-90/95, B-NHL Берлин-Франкфурт-Мюнстер-90/95) и ALL IC-BFM 2002 (Acute Lymphoblastic Leukemia – Intercontinental – Berlin-Frankfurt-Munster 2002 острый лимфобластный лейкоз – межконтинентальный протокол Берлин – Франкфурт – Мюнстер 2002). Программы включают метотрексат в высоких дозах (1–5 г/м²), высокие дозы цитарабина (2–3 г/м²), антрациклины, ифосфамид, винкристин и другие

Признак		Число больных, n = 20	
		Абсолютное число	Процент
Возраст, лет		12 (от 7 до 15)	
Пол	Мужской	12	60
	Женский	8	40
Диагноз	ОЛЛ	11	55
	НХЛ	9	45

в комбинации с интратекальным введением метотрексата (6–12 мг), цитозара (16–30 мг) и преднизолона (4–10 мг) в зависимости от возраста. При диагностике ОЛЛ у пациентов поражения ЦНС не было. Пациенты разделены на две группы: первую группу составили 10 детей (с НХЛ – 4, с ОЛЛ – 6), у которых жалоб не было. Во вторую группу вошли 10 детей с ЛО, у которых во время терапии развились судороги (см. табл.).

Электроэнцефалограмму регистрировали с помощью 16-канального микропроцессорного нейроконтрографа «Нейро-КМ» (Россия). Мостиковые электроды располагали по международной системе «10–20». Запись ЭЭГ проводили в монополярных отведениях в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах. Количественную обработку ЭЭГ осуществляли методом быстрого преобразования Фурье с помощью программного комплекса «Система анализа и картирования электрической активности головного мозга Brainsys» (Россия). Результаты спектрального анализа ЭЭГ представляли в виде абсолютных значений спектральной мощности (Power) и относительных значений спектральной мощности (Power%) на заданных стандартных частотных полосах ЭЭГ от 1 до 30 Гц с шагом 1 Гц.

Для выявления различий между количественными данными с распределением, отличным от нормального для независимых групп, использовали непараметрический метод Манна – Уитни, поскольку именно он был интегрирован в систему сравнения ЭЭГ-файлов. При статистическом анализе использовали пакет программ Statistica 6.0. Статистически значимыми принимали различия с $p < 0,05$.

Результаты

В первой группе при ЭЭГ-исследовании у пациентов регистрировали альфа-ритм частотой 9–10 Гц и амплитудой 50–60 мкВ в отведениях от затылочных областей коры. В отведениях от лобно-центральных областей был невысокий уровень медленноволновой активности, не превышающий по амплитуде основную активность. Эпилептиформных знаков не регистрировали (рис. 1).

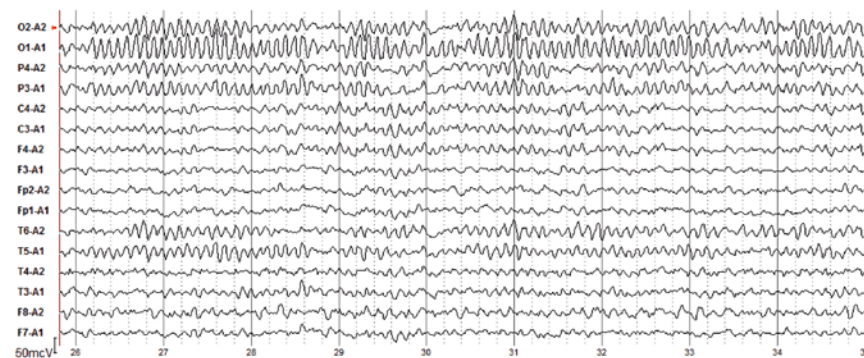


Рисунок 1. ЭЭГ подростка 13 лет (из первой группы, без ЭФА). Диагноз: НХЛ, после курса индукции ремиссии. Жалоб не было. Альфа-ритм частотой 9–10 Гц амплитудой 50–65 мкВ регистрируется в отведениях от теменно-затылочных областей, небольшое количество медленных волн низкой амплитуды – в передних областях. Это соответствует нормальному распределению ритмов.



Рисунок 2. ЭЭГ мальчика 10 лет (из второй группы, с ЭФА). Диагноз: НХЛ, после третьего курса ХТ возникли тонические судороги. Во всех отведениях (лобных, теменных, затылочных, височных) преобладают медленные волны дельта- и тета-диапазона (2–3–4 Гц), основной альфа-ритм не зарегистрирован.

У пациентов второй группы во время терапии развились однократно приступы тонико-клонических судорог. У 1 подростка с ОЛЛ после индукции ремиссии развился менингит, возникли судороги. У 5 подростков приступы были во время фазы интенсификации. У 4 пациентов судороги возникли в фазе консолидации ремиссии, из них у одного подростка с ОЛЛ произошло кровоизлияние в мозжечок. На ЭЭГ детей во второй группе регистрировали низкоамплитудные колебания (менее 30 мкВ), с участками полиритмической активности. Регистрировали патологические типы ЭЭГ с преобладанием медленноволновой дельта-активности во всех отведениях при отсутствии или частичной редукции альфа-ритма (рис. 2).

Количественный анализ ЭЭГ обнаружил различия между группами. Сравнительное ЭЭГ-картирование выявило у пациентов первой группы (без эпилептиформных знаков на ЭЭГ) по сравнению со второй группой (с наличием эпилептиформных знаков на ЭЭГ) значимое уменьшение значений мощности в дельта-полосе частот (3–4 Гц) и бета-2 – полосе (22–26 Гц) области ($p < 0,001$) (рис. 3), обнаружено увеличение значений спектральной мощности (СМ) (Power) в полосе альфа-диапазона частот (8–11 Гц) в затылочных областях, а также увеличение значений СМ сенсомоторного ритма (9–10 Гц) ($p < 0,001$) (рис. 4). Таким образом, в первой группе обнаружено меньше ЭЭГ-коррелятов

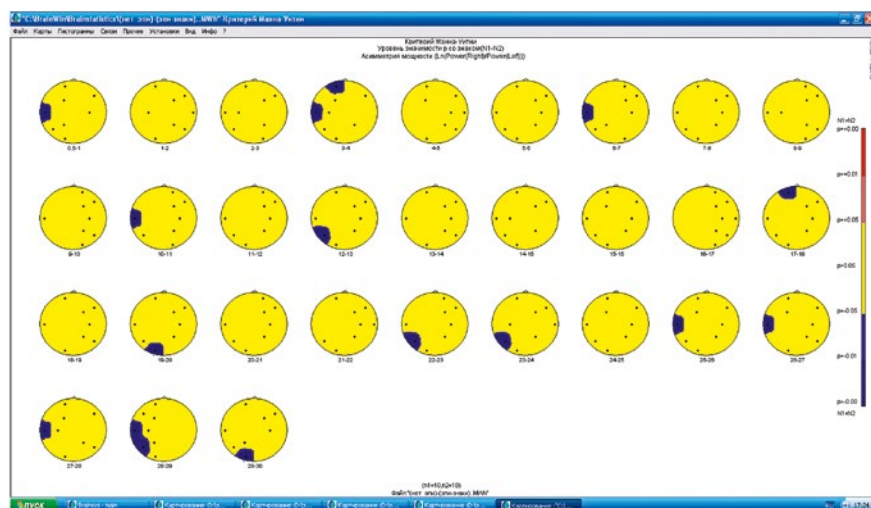


Рисунок 3. Различия асимметрии спектральной мощности ($\ln [\text{Power (Right)} / \text{Power (Left)}]$) по критерию Манна–Уитни в результате сравнения двух групп ЭЭГ-файлов детей с ЛО во время терапии (нет ЭФА) ($N_1 = 10$) / (ЭФА) ($N_2 = 10$): а) в кругах – диапазоны частот ЭЭГ от 16 зон коры (точки обозначают отведения: вверху показаны лобные области, внизу – затылочные); б) по вертикальной оси справа – уровень значимости p со знаком (N_1-N_2).

Примечание: в первой группе выявлено значимое уменьшение, по сравнению со второй группой, в полосах дельта- (0,5–1 Гц и 3–4 Гц) и бета-2 (22–26 Гц) – диапазонов в левой височной области ($p < 0,001$).

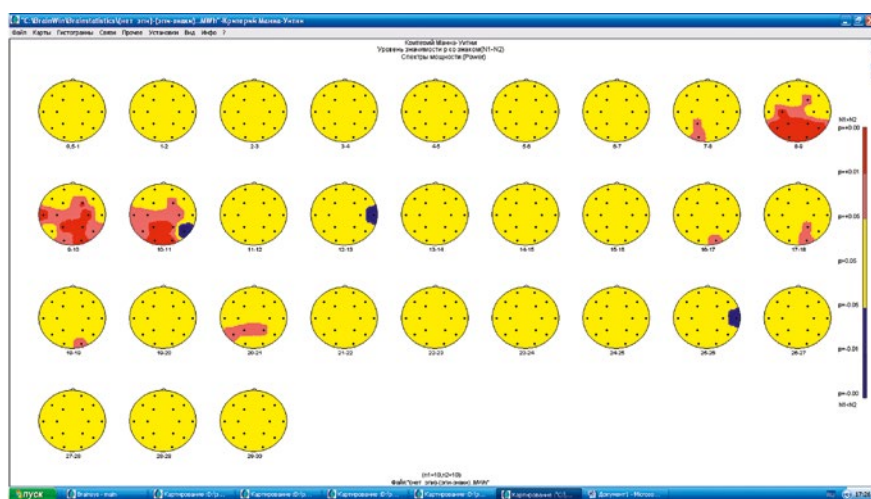


Рисунок 4. Различия спектральной мощности ($\text{Power}\%$) по критерию Манна–Уитни в результате сравнения двух групп ЭЭГ-файлов детей с ЛО в период терапии (нет эпи-знаков) ($N_1 = 10$) / (эпи-знаки) ($N_2 = 10$). Обозначения такие же, как на рисунке 1.

Примечание: В первой группе выявлено значимое увеличение, по сравнению со второй группой, в полосе альфа-диапазона (8–11 Гц) в затылочных областях ($p < 0,001$) и теменно-центральных областях ($p < 0,05$).

комплекса ЭФА «пик – волна», то есть уменьшение значений относительной СМ ($\text{Power}\%$) в полосах дельта- и бета-2 – частот и увеличение значений мощности в полосе альфа-диапазона частот (рис. 5).

Обсуждение

Одним из осложнений во время проведения терапии у детей с лимфоидными опухолями являются эпилептические приступы. Этиологическими факторами развития острых симптоматических эпилептических приступов могут быть токсические, метаболические, структурные повреждения вещества головного мозга, инфекционные осложнения [9]. В сравнительном ЭЭГ-исследовании некоторые авторы определяли предикторы эпилепсии у больных с височной эпилепсией. В результате у больных с эпилепсией обнаружено усиление, по сравнению со здоровыми, корковой синхронизации за счет увеличения мощности в дельта- и тета-полосах частот, а также в бета-диапазоне [10]. Однако у детей с ЛО эпилептические приступы, возникшие во время терапии, представляют собой принципиально иное состояние с точки зрения патогенеза и прогноза.

Мы провели поиск предикторов эпилептиформных приступов у детей и подростков с ЛО, которые невозможно предсказать по фоновой ЭЭГ. В данном исследовании сравнивали ЭЭГ группы детей с ЛО, у которых не было клинических проявлений, с ЭЭГ группы пациентов, у которых развились однократно во время терапии тонико-клонические судороги. Развитие судорог у детей с ЛО, вероятно, связано с нейротоксичностью препаратов, таких как метотрексат (MTX) в высоких дозах, особенно при интратекальном введении, винкристин, L-аспарагиназа. Метотрексат индуцирует окислительный стресс и связанное с этим увеличение апоптоза, что подтверждает роль окислительного стресса в развитии нейротоксичности, связанной с введением препарата [11]. В развитии синдромов нейротоксичности, вызванной MTX, могут играть роль генетические полиморфизмы. Различные аллели генов, участвующих в транспорте MTX, его клиренсе и метаболизме, могут усиливать проявления токсичности. Кроме того, гены, ответственные за метаболизм фолиевой кислоты, также косвенно могут определять проявления нейротоксичности при лечении MTX. Так, полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) C677T (rs1901133) ассоциированы с более частыми проявлениями нейротоксичности MTX [12, 13]. Механизм нейротоксичности MTX, вероятно, опосредован рецептором *NMDAR* (N-метил-D-аспарагиновой кислотой). У больных с ОЛЛ при подострой нейротоксичности, ассоциированной с введением MTX, регистрировали ЭЭГ-паттерн (качественная характеристика) с медленноволновой дельта-активностью. Подобный ЭЭГ-паттерн наблюдали у пациентов с аутоиммунным энцефалитом [14]. Механизм развития эпилепсии у детей с ОЛЛ во время терапии сложен и разнообразен. Вероятно, повышение уровня гомоцистеина в плазме после введения MTX в высоких дозах может быть причиной эпилепсии [15]. Нейротоксичность, связанная с побочным влиянием MTX, носит преходящий характер, и большинство пациентов могут получать MTX в дальнейшем без рецидива острых или подострых симптомов [16]. В большинстве наблюдений внезапно возникшие симптоматические эпилептические приступы обратимы

и не требуют постановки диагноза эпилепсии. Однако в некоторых случаях такие внезапно возникшие приступы во время терапии могут повторяться и быть началом эпилепсии [17].

В данном исследовании у одного подростка с НХЛ после индукции ремиссии развился менингит, который сопровождался судорожным приступом. У другого пациента с ОЛЛ произошло кровоизлияние в мозжечок в сочетании с головной болью в фазе консолидации, вероятно, после применения L-аспарагиназы. Лечение L-аспарагиназой вызывает истощение белка плазмы во время фибринолиза и может приводить к геморрагическим цереброваскулярным заболеваниям. Винкристин действует на гипоталамус и вызывает увеличение секреции антидиуретического гормона, что приводит к гипонатриемии, электролитным нарушениям, вызывая судороги [18].

В нашем исследовании дети и подростки с ЛО получали одинаковые схемы терапии, однако у одних детей не было клинических проявлений, а у других возникли во время терапии однократно приступы тонико-клонических судорог.

В данном исследовании количественное ЭЭГ-сравнение двух групп выявило различия. У пациентов в первой группе, у которых не было клинических проявлений, по сравнению со второй группой, лучше выражен альфа-ритм в затылочных областях и сенсомоторный ритм, меньше бета-составляющих и дельта-волн. Эти дети хорошо переносили лечение, но у 2 больных с ОЛЛ возникла головная боль, у 1 подростка – в фазе индукции ремиссии и у 1 девочки – в период консолидации.

При изучении головной боли Я.Б. Скиба и соавт. показали, что у более чем половины взрослых больных с онкогематологическими заболеваниями, направляемых для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в анамнезе имелась головная боль (ГБ). Среди первичных ГБ наиболее распространенной формой (в 1/4 наблюдений) была мигрень. Среди вторичных ГБ – постпункционная ГБ (менее 1/6), в 1/4 наблюдений имелись две, и более форм ГБ. Кроме того, показано, что ни один параметр онкогематологического заболевания не ассоциирован с наличием ГБ и не коррелировал с ко-

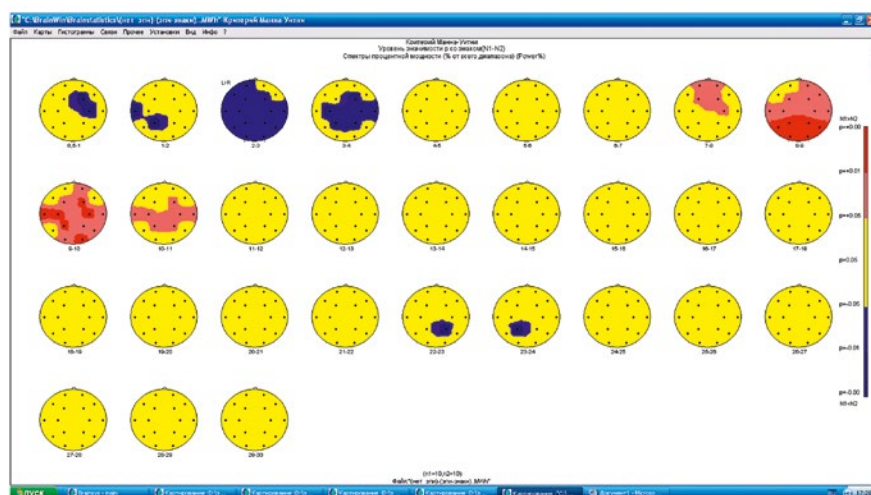


Рисунок 5. Различия относительной спектральной мощности (Power%) по критерию Манна-Уитни в результате сравнения двух групп ЭЭГ-файлов детей с ЛО в период терапии (нет эпи-знаков) (N1 = 10) / (эпи-знаки) (N2 = 10). Обозначения те же.

Примечание: в первой группе выявлено значимое уменьшение, по сравнению со второй группой, мощности в полосе дельта-активности (2–3 Гц) диапазона по всем областям ($p < 0,001$) и бета-2 – активности (22–24 Гц) в теменных областях ($p < 0,001$) и увеличение значений мощности альфа-полосы (8–9 Гц) в затылочных областях ($p < 0,001$), а также альфа-активности (9–10 Гц) в теменно-центральных областях ($p < 0,001$).

личеством форм ГБ [19]. Интратекальная химиотерапия вводится инвазивно путем люмбальной пункции с терапевтической целью. Постпункционная ГБ может возникать в связи с самой люмбальной пункцией и токсическим влиянием химиопрепаратов. В некоторых случаях нейротоксичность может приводить к судорогам и энцефалопатии.

В нашем исследовании в первой группе выявлено значимое уменьшение, по сравнению с показателями во второй группе, мощности в дельта- и бета-полосах частот в левой височной области ($p < 0,001$). Выявленные значимые различия между группами соответствовали тому, как раскладываются на частотные составляющие эпилептиформный комплекс «спайк – волна» (бета – 17–19 Гц и дельта – 3 Гц). Таким образом, эпилептиформные разряды «спайк – волна» являются предикторами симптоматических эпилептических приступов у детей и подростков с ЛО во время терапии.

У детей с ЛО изменения функциональной активности мозга обусловлены токсическим влиянием опухолевого процесса и сопутствующими расстройствами нейромедиаторного обмена, а также влиянием противоопухолевого лечения на функции ЦНС. В нашем предыдущем исследовании (Е. И. Кузнецова, Н. Л. Горбачевская; 2005) показано токсическое влияние опухолевого процесса и терапии на функции ЦНС у детей и подростков с ЛО. До начала лечения в сыворотке крови были повышены уровни общей токсичности и нейротоксичности. На ЭЭГ имелись диффузные изменения с наличием билатеральных всплесков дельта- и тета-волн с преобладанием в лобных областях, из них у 1/3 – значительные изменения. Количественный анализ ЭЭГ выявил значимое увеличение, по сравнению со здоровыми детьми, значений мощности в дельта- и тета-диапазонах и уменьшение мощности альфа- и бета-составляющих ($p < 0,050$). Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между повышением уровня общей токсичности и снижением мощности в альфа-полосе частот ($r = -0,63$; $p < 0,050$), что свидетельствовало о токсическом влиянии опухолевого процесса на функции ЦНС. После индукции ремиссии снижались уровни общей токсичности до нормальных значений, однако после применения МТХ в высоких дозах (1–5 г/м²) повышался уровень показателя нейротоксичности. В ЭЭГ выявлена отрицательная динамика в виде уменьшения, по сравнению с началом лечения, значений мощности в альфа-полосе частот и увеличения значений мощности в бета-2 – полосе ($p < 0,050$). Обнаруженная корреляция между высоким уровнем нейротоксичности и значениями мощности бета-2 – составляющих ($r = 0,55$; $p < 0,001$) отражала токсическое влияние терапии на функции ЦНС [20].

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные позволяют предположить, что у пациентов с ЛО развитие эпилептиформных приступов во время лечения связано с применением МТХ в высоких дозах, инфекционными процессами, цереброваскулярными нарушениями.

Закключение

Применение сравнительного ЭЭГ-картирования позволило выявить предикторы симптоматических эпилептических приступов у детей и подростков с ЛО, которые невозможно предсказать по фоновой ЭЭГ. У тех пациентов с ЛО, у которых не было клинических проявлений в период химиотерапии, имелся значимо лучший, по сравнению с пациентами с клиническими проявлениями, альфа-ритм, сенсомоторный ритм ($p < 0,001$) и значимо меньше было дельта-активности и бета-составляющих ($p < 0,001$). Несмотря на отсутствие эпилептиформных знаков на ЭЭГ, у них выявлено меньше ЭЭГ-коррелятов комплексов «пик – волна», значимо меньше значений мощности в полосах дельта- и бета-2 – частот ($p < 0,001$).

Выводы

ЭЭГ-предикторы эпилептических приступов следует учитывать при подготовке к лечению детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями. По данным ЭЭГ можно прогнозировать развитие эпилептиформных приступов как осложнение лечения у детей и подростков с ЛО. Эпилептические разряды на ЭЭГ являются важными предикторами повторных судорог.

Список литературы / References

1. J. Volejnikova, M. Jarosova, D. Pospisilova, Z. Novak, J. Vrbkova, M. Hajdich, V. Mihal. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma*. 2016; 63 (3): 456–61. DOI: 10.4149/316_150910N482.
2. Алексерова Г. А., Шервашидзе М. А., Попа А. В., Валиев Т. Т., Курдюков Б. В., Батманова Н. А., Менткевич Г. Л. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия*. 2016. Том 3. № 4. С. 302–308. Alexserova G. A., Shervashidze M. A., Popa A. V., Valiev T. T., Kurdyukov B. V., Batmanova N. A., Mentkevich G. L. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Oncopediatrics*. 2016. V. 3. No. 4. P. 302–308 (In Russ.).
3. Валиев Т. Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2020. Т. 99. № 4. С. 35–41. Valiev T. T. Burkitt's lymphoma in children: 30 years of therapy. *Pediatrics. Journal n.a. G. N. Speransky*. 2020. V. 99. No. 4. P. 35–41 (In Russ.).
4. Шервашидзе М. А., Валиев Т. Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология*. 2020. Т. 15. № 3. С. 12–26.

Сведения об авторах

Кузнецова Елена Ивановна, д.б.н., с.н.с. отделения функциональной диагностики Научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАМН и РАН Н. Н. Трапезникова¹. E-mail: kuznetsovaee@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9341-316X

Горбачевская Наталья Леонидовна, д.б.н., проф., в.н.с. лаборатории нейрофизиологии², рук. научно-образовательного центра³. E-mail: gorbachevskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8558-9007

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Минздрава России, Москва

³Научно-образовательный центр нейробиологической диагностики наследственных психических заболеваний ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва

Автор для переписки: Кузнецова Елена Ивановна. E-mail: kuznetsovaee@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Е. И., Горбачевская Н. Л. Электроэнцефалографические предикторы эпилептиформной активности у детей с лимфоидными опухолями при программной терапии. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-35-40>.

Shervashidze M. A., Valiev T. T. Improving treatment programs for acute lymphoblastic leukemia in children: focus on minimal residual disease. *Oncohematology*. 2020. V. 15. No. 3. P. 12–26.

5. Зоева Г. Е., Валиев Т. Т., Гавриленко Т. Ф., Моисеенко Е. И., Медведовская Е. Г., Михайлова С. Н., Синягина Ю. В. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология*. 2016. Т. 18. № 1. С. 55–60.
6. Zaeva G. E., Valiev T. T., Gavrilenko T. F., Moiseenko E. I., Medvedovskaya E. G., Mikhailova S. N., Sinyagina Yu. V. Long-term effects of therapy of malignant tumors in children: 35 years of experience in clinical observations. *Modern Oncology*. 2016. V. 18. No. 1. P. 55–60.
7. Sliwa-Tytka P., Kaczmarek A., Lejman M., Zavitkovska J. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *Int J. Mol. Sci.* 2022; 23 (10), 5515. <https://doi.org/10.3390/ijms23105515>
8. Кузнецова Е. И. Нейробиологические характеристики нейротоксичности у детей с лимфоидными опухолями при программной терапии. Дисс. докт. ... биол. наук. М. 2014. 237 с. Kuznetsova E. I. Neurobiological characteristics of neurotoxicity in children with lymphoid tumors during program therapy. Diss. Doctor of Biol. Sciences. M. 2014. 237 p. (In Russ.).
9. Bar C., Kaminska A., Naboulet R. Spikes might precede seizures and predict epilepsy in children with Sturge-Weber syndrome: A pilot study. *Epilepsy Res.* 2018; 143: 75–78. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.07.005.
10. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 671–5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
11. Nayak C. S., Mariyappa N., Majumdar K. K., et al. Heightened background cortical synchrony in patients with epilepsy: EEG phase synchrony analysis during awake and sleep stages using novel ensemble measure. *Clin EEG Neurosci.* 2018; 49 (3): 177–186. DOI: 10.1177/1550059417696559.
12. Taylor O. A., Hockenberry M. J., McCarthy K., et al. Evaluation of biomarkers of oxidative stress and apoptosis in Patients with Severe Methotrexate Neurotoxicity: A Case Series. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2015; 32 (5): 320–5. DOI: 10.1177/1043454214563409.
13. Cohen I. J. Methotrexate-associated alterations of the folate and methyl-transfer pathway in the CSF of ALL patients with and without symptoms of neurotoxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2009. Vol. 53. No. 1. P. 127–128.
14. Гурьева О. Д., Савельева М. И., Валиев Т. Т. Обзор фармакогенетических аспектов токсичности метотрексата и 6-меркаптопурина при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021. Т. 8. № 3. С. 79–85. Guryeva O. D., Savelyeva M. I., Valiev T. T. Review of pharmacogenetic aspects of the toxicity of methotrexate and 6-mercaptopurine in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021. Vol. 8. No. 3. P. 79–85 (In Russ.).
15. Schmidt L. S., Kjaer T. W., Schmiegelow K., et al. EEG with extreme delta brush in young female with methotrexate neurotoxicity supports NMDA receptor involvement. *Euro J Paediatr Neurol.* 2017; 21 (5): 795–797. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.05.008.
16. Kishi S., Griener J., Cheng C., Das S., Cook E. H., Pei D., et al. Homocysteine, pharmacogenetics, and neurotoxicity in children with leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3084–91. DOI: 10.1200/jco.2003.07.056.
17. Li R., Tang J. H., Ji-Hong Tang, Zhang B. B., et al. Analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with epilepsy seizures. *Front Neurol.* 2022; 13: 824268. DOI: 10.3389/fneur.2022.824268.
18. Bhajani D., Sabin N. D., Pei D., Yang J. J., Khan R. B., et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (9): 949–59. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0808.
19. Banerjee J. S., Heyman M., Palomaki M., Lahteenmaki P., Arola M., Riikonen P. V., et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Risk Factors and Impact on the Outcome in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Nordic Protocols. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2018; 40: e13–8. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001009.
20. Скиба Я. Б., Полашин А. Ю., Владовская М. Д. Частота встречаемости различных форм головной боли у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский неврологический журнал*. 2022; 27 (1) 80–87. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87>
21. Skiba Ya. B., Polushin A. Yu., Vladovskaya M. D. The incidence of various forms of headache in adult patients with oncohematological diseases before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Russian Neurological Journal*. 2022; 27 (1) 80–87. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87> (In Russ.).
22. Кузнецова Е. И., Горбачевская Н. Л., Байкова В. Н., и др. Связь ЭЭГ и биохимических показателей у детей с лимфобластными опухолями. *Нейрохимия*. 2005. Т. 22. № 2. С. 131–138. Kuznetsova E. I., Gorbachevskaya N. L., Baikova V. N., et al. Relationship between EEG and biochemical parameters in children with lymphoblastic tumors. *Neurochemistry*. 2005. V. 22. No. 2. Pp. 131–138 (In Russ.).

Статья поступила / Received 28.12.22

Получена после рецензирования / Revised 21.03.23

Принята в печать / Accepted 28.03.23

About authors

Kuznetsova Elena I., DBo Sci (habil.), senior researcher at Dept of Functional Diagnostics of Research Institute of Clinical Oncology n.a. academian of RAMS and RAS N. N. Trapeznikov¹. E-mail: kuznetsovaee@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9341-316X

Gorbachevskaya Natalya L., DBo Sci (habil.), professor, leading researcher at Laboratory of Neurophysiology², head of Scientific and Educational Centre for Neurobiological Diagnosis of Hereditary Mental Diseases³. E-mail: gorbachevskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8558-9007

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Scientific Centre for Mental Health, Moscow, Russia

³Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Kuznetsova Elena I. E-mail: kuznetsovaee@mail.ru

For citation: Kuznetsova E. I., Gorbachevskaya N. L. Electroencephalographic predictors of epileptiform activity in children with lymphoid tumors under therapy. *Medical alphabet*. 2023; (10): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-35-40>.

