

- V.S. Fominykh, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, I.A. Nazarenko, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva. Langerhans cell histiocytosis in twins: Literature review and clinical observation. *Pediatrics* n.a. G.N. Speransky. 2023; 102 (3): 196–202. DOI: 10.24110/0031-403x-2023-102-3-196-202.
37. Antonarakis S.E., Skotko B.G., Rafii M.S. et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2020; 6: 9. DOI: 10.1038/s41572-019-0143-7.
38. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. и соавт. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 43–48. DOI: 10.24110/0031-403x-2019-98-2-42-48. Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. et al. Dynamics of the frequency of trisomy 21 (Down syndrome) in the regions of the Russian Federation for 2011–2017. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 43–48. DOI: 10.24110/0031-403x-2019-98-2-42-48.
39. Baumann I., Niemeyer CM, Brunning RD, et al. Myeloid proliferation related to Down syndrome. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008: 142–144.
40. Pine SR, Guo Q, Yin C, et al. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. *Blood*. 2007; 10: 2128–2131.
41. Zipursky A, Brown E, Chistensen H, et al. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol*. 1997; 21: 97–101.
42. Al-Kasim F, Doyle JJ, Massey GV, et al. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24: 9–13.
43. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. 2006; 107: 4606–4613.
44. Shimada A, Xu G, Toki T, et al. Fetal origin of the GATA1 mutation in identical twins with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia accompanying Down syndrome. *Blood*. 2004; 103: 366.
45. Ge Y, Dombkowski AA, LaFlura KM, et al. Differential gene expression, GATA1 target genes, and the chemotherapy sensitivity of Down syndrome megakaryocytic leukemia. *Blood*. 2006; 107: 1570–1581.
46. Roy A, Robert I, Norton A, et al. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: A multistep model of myeloid leukaemogenesis. *Br J Haematol*. 2009; 147: 3–7.

Статья поступила / Received 24.08.23
Получена после рецензирования / Revised 08.09.23
Принята в печать / Accepted 15.09.23

Сведения об авторах

Раджабова Галимат Абдухаликовна, студентка VI курса¹.
E-mail: radjabova01@icloud.com. ORCID: 0009-0008-8297-3629

Валиев Тимур Теймурович, д.м.н., проф. кафедры онкологии¹, зав. отделением химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии², проф. кафедры детской онкологии³.
E-mail: timurvaliev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1469-2365

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Раджабова Галимат Абдухаликовна.
E-mail: radjabova01@icloud.com

About authors

Radjabova Galimat A., 6th-year student¹. E-mail: radjabova01@icloud.com. ORCID: 0009-0008-8297-3629

Valiev Timur T., DM Sci (habil.), professor at Oncology Dept¹, chief of Dept of Chemotherapy of Hemoblastoses No. 1 of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology², professor at Dept of Pediatric Oncology³.
E-mail: timurvaliev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1469-2365

¹First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Radjabova Galimat A. E-mail: radjabova01@icloud.com

Для цитирования: Раджабова Г.А., Валиев Т.Т. Клинические особенности онкогематологических заболеваний у близнецов (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2023; (27): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-41-45>.

For citation: Radjabova G.A., Valiev T.T. Clinical features of oncohematological diseases in twins (literature review). *Medical alphabet*. 2023; (27): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-41-45>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-27-45-50

Нейробиологические основы тревожности у подростков с лимфоидными опухолями при программной терапии

Е. И. Кузнецова

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Поиск электроэнцефалографических, психологических и нейробиологических показателей тревожности у подростков с лимфоидными опухолями (ЛО).

Материал и методы. У 23 подростков в возрасте от 11 до 16 лет с ЛО, получающих химиотерапию по программам, рекомендованным группой BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) проведены электроэнцефалографическое (ЭЭГ), биохимическое и психологическое исследования уровня тревожности по методике Спилберга. Группа контроля – здоровые подростки.

Результаты. Электроэнцефалограммы у подростков с ЛО существенно отличались от показателей, характерных для этой возрастной категории лиц в норме. На фоне химиотерапии обнаружены варианты ЭЭГ, несвойственные здоровым ровесникам. Выявлено значимое увеличение уровня ситуативной тревожности по сравнению с группой контроля. Уровни как ситуативной, так и личностной тревожности коррелировали со значениями мощности в бета-1, -2 – полосе (17–21 Гц) в лобных областях коры головного мозга. Выявлена связь уровня личностной тревожности со значениями мощности в тета-полосе частот (4–6 Гц) в лобной и височной областях коры левого полушария. Обнаружены взаимосвязи между нейробиологическими показателями стресса и нейротоксичности с повышенным содержанием бета-1 и бета-2 – активности в центрально-теменных областях и дефицитом активности альфа-полосы частот, по данным ЭЭГ, и повышением уровня тревожности.

Выводы. 1. У подростков с ЛО опухолевый процесс и химиотерапия оказывают негативное влияние на функционирование ЦНС, что находит отражение в изменении уровня тревожности и появлении патологических форм активности в ЭЭГ и в динамике нейробиологических показателей. 2. Повышенный уровень тета- и бета-активности в лобно-височных областях коры головного мозга у подростков с ЛО, коррелирующий с повышенным уровнем тревожности, может быть одним из маркеров нейротоксичности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подростки, лимфомы, лейкозы, химиотерапия, тревожность, электроэнцефалография.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Neurobiology basis of anxiety in adolescents with lymphoid tumors

E. I. Kuznetsova

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

SUMMARY

Relevance. Search for electroencephalographic, psychological and neurochemical correlates of anxiety in adolescents with lymphoid tumors (LT). **Material and methods.** In 23 adolescents aged 11 to 16 years with LT, receiving chemotherapy according to the programs recommended by group BFM (Berlin – Frankfurt – Munster), an electroencephalographic (EEG), biochemical and psychological study of the level of anxiety was performed using the Spielberger method. The control group included healthy adolescents.

Results. Electroencephalograms in adolescents with LT differed significantly from those typical for this age group in the norm. During the chemotherapy, EEG variants were found that are not characteristic of healthy peers. A significant increase in the level of situational anxiety was revealed, compared with the control group. The level of both situational and personal anxiety correlated with power values in the beta-1, -2 band (17–21 Hz) in the frontal areas of the cerebral cortex. Relationships were found between neurochemical indicators of stress (VMA) and neurotoxicity (N-ANA) with an increased content of beta-1 and beta-2 activity in the central-parietal regions and a deficit in the activity of the alpha frequency band, according to EEG data, and an increase in the level of anxiety.

Conclusions. 1. In adolescents with LT, the tumor process and chemotherapy have a negative impact on the functioning of the central nervous system, which is reflected in the change in the level of 'anxiety' and the appearance of pathological forms of activity in the EEG and in the dynamics of neurochemical parameters. 2. An increased level of theta- and beta-activity in the frontotemporal areas of the cerebral cortex in adolescents with LT, which correlates with an increased level of anxiety, may be one of the markers of neurotoxicity.

KEYWORDS: adolescents, lymphomas, leukemias, chemotherapy, anxiety, electroencephalography.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Разработанные и успешно используемые программы лечения острых лейкозов и лимфом у детей, подростков и молодых взрослых, позволяют получить высокие показатели многолетней выживаемости больных. Так, при одной из наиболее частой лимфоидной опухоли (ЛО) у детей, подростков и молодых взрослых – лимфоме Беркитта – 5-летняя общая выживаемость составляет 96,5 и 85,0% у детей/подростков и молодых взрослых соответственно [1, 2]. При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей 10-летняя общая выживаемость достигает 91,8% [3]. В связи с увеличением числа вылеченных пациентов, перед врачами-исследователями встает задача уделить существенное внимание отдаленным последствиям проведенного лечения, психологическому статусу и качеству жизни [4].

По данным литературы, тревожность у детей встречается в 15–30% наблюдений [5]. Подростковый возраст является одним из критических периодов онтогенеза. Некоторые авторы рассматривают этот период как сенситивный для развития устойчивой тревожности [6]. При ряде объективных и субъективных условий тревожность становится выраженной, теряет адаптивный характер и приобретает патологические характеристики. Подростки с опухолевыми заболеваниями переживают длительное пребывание в стационаре, отрыв от ровесников и друзей, напряженное ожидание, изменение жизненной ситуации в целом [7]. Основным методом лечения подростков с ЛО является химиотерапия (ХТ), оказывающая нейротоксические эффекты [8].

У подростков, излеченных от опухолевых заболеваний, возникают психологические проблемы и психические нарушения, а также снижение физической активности и интеллектуального функционирования, которые значительно ухудшают качество жизни больных и негативно влияют на эффективность реабилитационных программ [9, 10]. У больных опухолевыми заболеваниями изменения функциональной активности головного мозга могут быть обусловлены токсическим влиянием опухоли и влиянием химиотерапии на ЦНС.

Объективным и информативным методом оценки функционального состояния головного мозга является количественная электроэнцефалография (ЭЭГ). Сопоставление ЭЭГ с психологическим статусом позволяет выявить нейробиологические механизмы патологических состояний, что способствует объективной оценке состояния ЦНС подростков с ЛО на этапах противоопухолевого лечения. Своевременная сопроводительная терапия, основанная на понимании причин и физиологических предпосылок психопатологических нарушений, имеет большое практическое значение при реабилитации детей и подростков с опухолевыми заболеваниями.

Целью настоящего исследования был поиск электроэнцефалографических, психологических и нейрохимических показателей для выяснения нейробиологической основы тревожности у подростков с ЛО.

Материал и методы

Обследованы 23 подростка в возрасте от 11 до 16 лет (средний возраст $14,6 \pm 2,9$ года) с ЛО, из них с ОЛЛ – 14 (61%), с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) – 9 (39%) пациентов. При НХЛ проводилось лечение по протоколу В-NHL-BFM-90/95 (В-non-Hodgkin lymphomas Berlin – Frankfurt – Munster – 90/95, В-НХЛ Берлин – Франкфурт – Мюнстер-90/95), больные ОЛЛ получали лечение по протоколу 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 дозах 1–5 г/м², высокие дозы цитарабина, антрациклины, глюкокортикостероиды, винкристин, циклофосфамид/ифосфамид и другие в комбинации с интратекальным введением метотрексата (6–12 мг), цитозара (16–30 мг) и преднизолона (4–10 мг) в зависимости от возраста пациента [11, 12]. При установлении диагноза ЛО у пациентов поражения ЦНС не было (табл. 1). Группа контроля – 40 здоровых подростков, учащихся школ Москвы.

Электроэнцефалографическое исследование (табл. 2) проводили 23 подросткам с ЛО до начала лечения и во время ХТ и 20 подросткам из группы контроля. Психологическое обследование тревожности осуществляли индивидуально для каждого пациента с ЛО во время терапии и для каждого здорового подростка из группы контроля. 40 подростков из группы контроля и 16 подростков с ЛО во время терапии однократно тестировали методом Ч. Д. Спилбергера по показателям ситуативной тревожности (СТ) и личностной тревожности (ЛТ). Психологические тесты оценивали в баллах и затем проводили количественный анализ результатов.

ЭЭГ регистрировали с помощью 16-канального микропроцессорного нейрокатографа «Нейро-КМ» (Россия). Мостиковые электроды располагали по международной системе «10–20». Запись осуществляли монополярно в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах. Количественную обработку ЭЭГ осуществляли методом преобразования Фурье при помощи программного комплекса «Система анализа и картирования электрической активности головного мозга Brainsys» (Россия). В анализ включали не менее 12 эпох по 4 с безартефактной записи ЭЭГ. Результаты спектрального анализа ЭЭГ представляли в виде абсолютных спектральной мощности (Power) в узких частотных диапазонах от 1 до 30 Гц с шагом 1,0–1,5 Гц.

Биоэлектрическая активность головного мозга в детском и подростковом возрасте имеет особенности. В норме у детей в возрасте 9 лет в ЭЭГ преобладают альфа-волны (основной ритм) частотой 9 Гц и лучше выражены в затылочных областях. У подростков 11–16 лет – частота альфа-ритма 10 Гц с минимальной амплитудой 56 мкВ. С увеличением возраста уменьшается количество медленных волн (тета и дельта) и к 9 годам медленные волны составляют 25 % от всех регистрируемых событий на ЭЭГ, а у подростков 13–19 лет – 0,5 %. Пароксизмальные знаки, спайки, комплексы «пик – волна» составляют 15 % ЭЭГ-событий у детей и 5 % – у подростков.

Для изучения метаболических / биохимических процессов наряду с ЭЭГ-исследованием у 12 детей и подростков

Таблица 1
Распределение подростков с лимфоидными опухолями по нозологическим формам

Диагноз	Число больных, абс.	Число больных, %
ОЛЛ	14	61
НХЛ	9	39
ВСЕГО	23	100

Таблица 2
Методы обследования больных, включенных в исследование

Метод	Подростки с ЛО	Группа контроля (здоровые подростки)
ЭЭГ	23 (до начала и во время лечения)	20
Психологические тесты по методикам Спилбергера	16	40
Биохимические тесты	12	11

с ЛО определяли уровни нейрехимических показателей. В сыворотке крови – концентрацию молекул средних масс (МСМ) как показателя общей токсичности, N-ацетилнейраминаовой кислоты (N-АНК) – нейротоксичности, каталазы – показателя антиоксидантной защиты. В суточной моче определяли уровни ванилилминдальной кислоты (ВМК) как показателя катехоламинергической системы. Обследования проводили до начала лечения, во время ХТ и по завершению терапии. Одновременно в день забора крови проводили ЭЭГ-исследование.

Статистический анализ результатов исследования и корреляционный анализ осуществлялись с помощью пакета программ Statistica 6.0. Проводили корреляционный анализ отдельных физиологических параметров (максимального балла психологического тестирования, средних значений нейрехимических показателей) с нормализованными спектральными параметрами ЭЭГ от 16 зон коры с использованием критериев Пирсона, Спирмена, Кендалла. Различия считали значимыми при $p < 0,050$.

Результаты

ЭЭГ подростков с ЛО еще до начала лечения существенно отличались от ЭЭГ подростков группы сравнения. У них регистрировали диффузные изменения в виде дезорганизации и замедления альфа-ритма и наличия билатеральных всплесков альфа-, тета- и дельта-волн; у трети пациентов эти изменения были значительные. Анализ спектральных характеристик ЭЭГ выявил для всей группы пациентов с ЛО до начала терапии значимое снижение значений мощности в альфа- и бета-полосах частот и увеличение значений мощности в дельта- и тета-полосах частот по сравнению со значениями в группе сравнения ($p < 0,050$).

Визуальный анализ ЭЭГ позволил определить особенности типов ЭЭГ у детей и подростков с ЛО во время терапии (рис. 1). Организованный тип ЭЭГ у подростков с ЛО на фоне терапии встречался реже по сравнению со здоровыми

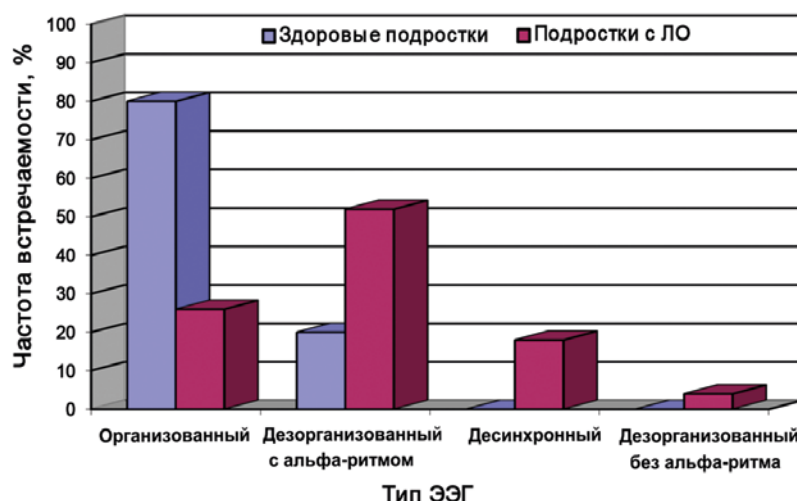


Рисунок 1. Частота встречаемости типов ЭЭГ у подростков с лимфоидными опухолями ($n = 23$) и у здоровых ровесников ($n = 20$).

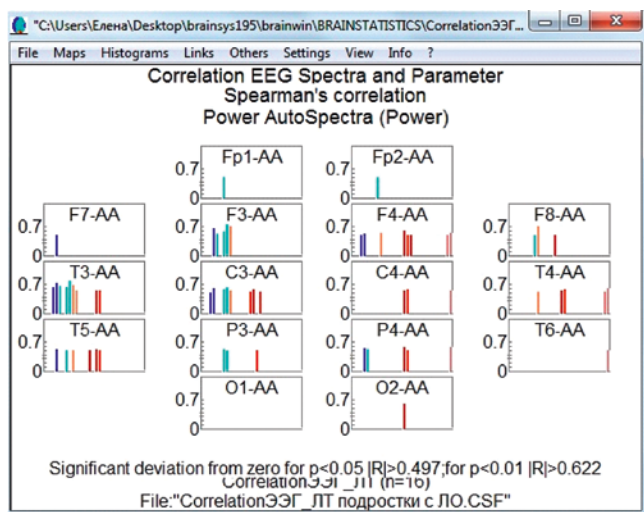


Рисунок 2. Корреляции спектров ЭЭГ и уровня личностной тревожности (методика Спилберга) у подростков с ЛО. Корреляция Спирмена. Ось X – частоты ЭЭГ. Ось Y – уровни корреляционных связей. Значимо отличны от нуля: при $p < 0,050$ $|r| > 0,497$; при $p < 0,010$ $|r| > 0,622$. Выявлены корреляции повышения уровня личностной тревожности и увеличения значений спектральной мощности в полосе бета-1 – диапазона (16–17 Гц) в отведениях F4, C3, C4, P4 ($r = 0,67$; $p < 0,010$) и увеличения значений в полосах тета-1 и альфа-1 (6–8 Гц) в отведениях F3, C3, T3 ($r = 0,70$; $p < 0,010$).

ровесниками (26 и 80%; $p < 0,010$). Дезорганизованный тип ЭЭГ с наличием альфа-ритма чаще регистрировался у больных, чем у здоровых (52 и 20%; $p < 0,050$). У пациентов с ЛО наблюдали десинхронный (в 17,4%) и дезорганизованный без альфа-ритма (в 4,3%) варианты ЭЭГ, которые не встречали у здоровых. Таким образом, у подростков с ЛО имелось нарушение паттерна ЭЭГ.

Во время ХТ почти у половины 17 (48%) пациентов отмечали отрицательную динамику ЭЭГ в виде увеличения амплитуды и билатеральных всплесков медленных волн. Спектральный анализ ЭЭГ выявил значимое увеличение, по сравнению с данными до начала лечения, значений мощности тета-полосы частот (4–6 Гц) и бета-полосы (17–19 Гц) в лобно-центральных областях коры ($p < 0,050$).

Количественный анализ после применения метотрексата в высоких дозах (1–5 г/м²) выявил значимое увеличение относительной мощности в полосе бета-1, -2 – активности (17–21 Гц) в теменно-затылочных областях ($p < 0,050$) при уменьшении альфа-активности.

При исследовании тревожности по методике Спилберга у подростков с ЛО во время терапии СТ превышала показатель у здоровых подростков в группе контроля более чем в 2 раза: у 37 и у 15% соответственно ($p < 0,050$). Уровень нормальной СТ у подростков с ЛО был в 1,5 раза меньше по сравнению с группой контроля: 65 и 43,8% соответственно. Однако по этому показателю и по уровню ЛТ не выявлено значимых различий в исследуемых группах (табл. 3). Корреляционный анализ ЭЭГ, записанной в период терапии, обнаружил взаимосвязь между уровнем СТ по методике Спилберга и параметрами ЭЭГ: чем больше выражена бета-1, -2 – активность (17–18 Гц, 21–22 Гц) в лобно-височных областях коры правого полушария, тем больший уровень СТ свойственен подростку с ЛО ($r = 0,60$; $p < 0,050$). Выявлена корреляция между ЛТ у подростков с ЛО и повышением спектральной мощности бета-1 (17–18 Гц) – активности в лобно-центральных областях коры правого полушария ($r = 0,67$; $p < 0,001$). Обнаружена связь между повышенным уровнем ЛТ и значениями спектральной мощности в тета-полосе частот (4–6 Гц) в лобной и височной областях левого полушария ($r = 0,70$; $p < 0,001$) (рис. 2). Во время ХТ у большинства пациентов возникали клинические проявления центральной нейротоксичности: нарушение настроения, сонливость, апатия, агрессивность, изменение вкусовых ощущений. Во время терапии выявлено увеличение значений спектральной мощности бета-2 – активности (20–22 Гц) в переднелобных, лобных и передневисочных областях ($r = 0,55$; $p < 0,050$). Отмечено уменьшение когерентности в полосе альфа-3 – частот (12–13 Гц) в затылочных областях ($r = -0,55$; $p < 0,050$).

При исследовании нейрохимических показателей у пациентов с ЛО до начала лечения обнаружено повышение в сыворотке крови уровней МСМ (общей токсичности)

Таблица 3
Показатели уровня тревожности у подростков с лимфоидными опухолями на фоне терапии и у здоровых подростков (по методике Спилберга)

Характеристика тревожности	Личностная тревожность		Ситуативная тревожность	
	Подростки с ЛО, n = 16	Здоровые подростки, n = 40	Подростки с ЛО, n = 16	Здоровые подростки, n = 40
Повышена	6 (37,0%)	15 (37,0%)	16 (37,5%)*	6 (15,0%)
Нормальная	10 (62,5%)	23 (57,5%)	7 (43,8%)	26 (65,0%)
Понижена	0,0%	2 (5,0%)	3 (18,7%)	8 (20,0%)

Примечание: * – значимые различия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Таблица 4
Средние значения нейрохимических показателей у детей и подростков с лимфоидными опухолями до начала лечения и во время химиотерапии ($M \pm SD$)

Больные	N-АНК, мкмоль/л	МСМ, у.е.	ВМК, мг/сут	Каталаза, ммоль $H_2O_2 \times 10^3$ эр/мл
Группа контроля, n = 11	1,89 $\pm$ 0,26	0,86 $\pm$ 0,12	+	37,00 $\pm$ 8,00
До начала терапии, n = 12	2,47 $\pm$ 0,70**	1,26 $\pm$ 0,38**	2,41 $\pm$ 1,26	37,50 $\pm$ 7,82
Во время терапии с применением МТХ (1–5 г/м ²), n = 11	2,73 $\pm$ 0,76**	0,86 $\pm$ 0,10*	3,44 $\pm$ 1,33	18,30 $\pm$ 1,31* и **
После окончания ХТ, n = 7	3,20 $\pm$ 0,50	0,94 $\pm$ 0,13*	4,88 $\pm$ 1,37*	48,32 $\pm$ 12,70* и **

Примечание: * – значимые различия с показателями до лечения ($p < 0,05$); ** – значимые различия с показателями группы контроля ($p < 0,05$). + – нормы концентрации ВМК в мг/сут: 6–10 лет – 3,60; 11–15 лет – 4,80. * – нормативные данные в зависимости от возраста.

и N-АНК (нейротоксичности) (табл. 4). Обнаружена обратная зависимость между повышенным уровнем МСМ и снижением значений мощности в альфа-полосе частот ($r = -0,63$; $p < 0,050$).

На фоне ХТ уровень МСМ снижался до нормальных значений, однако происходило значимое повышение уровней N-АНК и ВМК при снижении показателя антиоксидантной защиты – уровня каталазы ($p < 0,050$). Корреляционный анализ выявил взаимосвязи между спектральными характеристиками ЭЭГ и нейрохимическими показателями. При проведении ХТ регистрировалась положительная корреляция между повышенным уровнем N-АНК и значениями мощности бета-2 – полосы частот ($r = 0,55$; $p = 0,010$). Обнаружена обратная зависимость повышенного уровня N-АНК и значениями мощности альфа-2, -3 – полосы частот ($r = -0,57$; $p < 0,01$). Уровень ВМК коррелировал со значениями мощности в альфа-2, -3 – полосе (11–13 Гц) ($r = 0,88$; $p < 0,0085$) в теменно-затылочных областях. После окончания терапии определялась прямая зависимость между повышенным уровнем ВМК и значениями мощности тета-полосы (4–6 Гц) ($r = 0,89$; $p = 0,020$) и бета-2-полосы частот ($r = 0,88$; $p = 0,008$).

Обсуждение

У подростков с ЛО повышенная тревожность во время терапии может приводить к психическим нарушениям и ухудшать процесс лечения [13]. Мы провели комплексное обследование с целью поиска нейробиологических основ тревожности у подростков с ЛО. Исследование показало, что ЭЭГ у подростков с ЛО существенно отличались от показателей, характерных для этой возрастной категории в норме. У подростков с ЛО выявлены варианты ЭЭГ, которые в норме не встречаются (с дезорганизацией или отсутствием альфаритма). Это связано с тем, что при ЛО опухолевый процесс изменяет функционирование организма в целом, в том числе оказывает патологическое влияние на ЦНС. В сыворотке крови до начала лечения были повышены уровни общей токсичности и нейротоксичности. Выявленная обратная зависимость между повышением уровня МСМ и значениями мощности в альфа-полосе частот ($r = -0,63$; $p < 0,050$) свидетельствовала о токсическом влиянии опухолевого процесса на функции ЦНС. Во время ХТ нарастание мощности тета-диапазона частот (4–6 Гц) в лобно-центральных областях можно расценивать как проявления токсического влияния ХТ на функции ЦНС. «Наличие тета-активности в сенсомоторных областях полушарий указывает на дисфункцию лобных отделов коры головного мозга и коррелирует со снижением памяти и внимания у детей» [14]. Снижение спектральной мощности в альфа-полосе частот и увеличение значений спектральной мощности бета-диапазона, возможно, связано с повышенной активацией подкорковых структур на фоне снижения функциональной активности префронтальной коры под влиянием химиотерапии.

При исследовании тревожности методом Спилбергера у подростков с ЛО во время ХТ уровень повышенной СТ был значимо выше по сравнению с показателем в группе контроля ($p < 0,050$). Важными являются результаты корреляционного анализа уровня тревожности и количественных показателей ЭЭГ. Уровень как ситуативной, так и личностной тревожности положительно коррелировали с мощностью

бета-активности в лобных областях головного мозга. Выявлена прямая взаимосвязь между повышенным уровнем ЛТ и значениями спектральной мощности тета-полосы частот в лобной и височной областях коры левого полушария.

На фоне ХТ, по данным нейрохимических исследований, отмечались разнонаправленные процессы: уменьшалась интоксикация опухолевым процессом – снижались уровни МСМ до нормальных значений, однако повышался уровень показателей N-АНК и ВМК. В связи с тем N-АНК входит в состав ганглиозидов [15] и ее уровень увеличивается при деструкции нервной ткани [16], повышение концентрации этого показателя в сыворотке крови у пациентов с ЛО, по сравнению с группой контроля, является отражением интоксикации опухолевым процессом. Сохранение повышенного уровня N-АНК во время терапии с применением метотрексата в высоких дозах, а также значительное увеличение (по сравнению со значениями до начала лечения) после окончания терапии свидетельствовало о нейротоксичности ХТ. Выявленная корреляция между высоким уровнем N-АНК и значениями мощности бета-2 – составляющих ($r = 0,55$; $p < 0,001$) отражала токсическое влияние терапии на функции ЦНС. Нейротоксическое влияние ХТ отражается на состоянии нейромедиаторного обмена, который нарушается у детей и подростков с ЛО [17]. Выявлены тесные взаимосвязи между нейрохимическими показателями МСМ, ВМК и N-АНК с повышенным содержанием бета-1- и бета-2 – активности и дефицитом активности альфа-полосы частот, по данным ЭЭГ. Вероятно, токсическое влияние терапии на ЦНС, проявляющееся в ухудшении клинического состояния и сопровождающееся нарушениями в ЭЭГ, изменениями нейрохимических показателей, приводит к повышению уровня тревожности.

Нарушение паттерна ЭЭГ и значимое повышение тревожности у подростков с ЛО, вероятно, связано с нейротоксичностью препаратов, таких как метотрексат в высоких дозах, особенно при интратекальном введении [18]. Патогенез нейротоксических реакций, вызванных метотрексатом, возникает в результате свободно-радикального окисления и связанного с этим увеличением апоптоза, что подчеркивает роль оксидативного стресса в развитии нейротоксичности, связанной с введением препарата [19, 20].

Во время терапии у подростков с ЛО происходило значимое снижение уровня каталазы. В процессе повреждения дофаминовых нейронов участвуют механизмы, усиливающие развитие оксидативного стресса: образование свободных радикалов, низкий уровень антиоксидантной защиты в головном мозге (каталазы) [21]. После окончания терапии увеличение уровня этого фермента указывало на улучшение и восстановление процессов свободно-радикального окисления. Однако у пациентов с ЛО происходило увеличение уровня ВМК. ВМК является метаболитом адреналина и норадреналина, выработка которых находится под контролем гипоталамуса. Имеется связь гипоталамуса с ретикулярной активирующей системой. Таламические ядра модулируют частоты в альфа-ритме. Хорошо выраженный альфа-ритм указывает на состояние расслабленного бодрствования. В состоянии напряжения, стресса определенные ядра таламуса усиливают или подавляют активность альфа-ритма. На фоне терапии обнаруженная корреляция уровня ВМК с альфа-2, -3

(11–13 Гц), вероятно, свидетельствовала о нарушениях в эмоциональной сфере. Увеличение альфа-ритма связано с активацией дофаминергической церебральной системы, которая локализуется в вентральном тегментуме и является предпосылкой эмоциональной устойчивости и адаптации [22, 23]. Увеличение концентрации ВМК во время терапии, а также значимое увеличение после окончания лечения свидетельствовало о нейротоксичности. Обнаруженные связи между ВМК и значениями мощности в тета- и бета-2 – диапазонах частот свидетельствовали о токсическом влиянии на функции ЦНС.

Таким образом, отклонение от нормы психологического показателя «тревожности» у подростков с ЛО во время лечения связано с применением метотрексата в высоких дозах и обусловлено нейробиологическими механизмами при патологических состояниях.

Выводы

1. У подростков с ЛО опухолевый процесс и ХТ оказывают негативное влияние на функционирование ЦНС, что находит отражение в изменении уровня тревожности и появлении патологических форм активности в ЭЭГ и в динамике нейробиологических показателей.
2. Повышенный уровень тета- и бета-активности в лобно-височных областях коры головного мозга у подростков с ЛО, коррелирующий с повышенным уровнем тревожности и показателями нейротоксичности и стресса может быть одним из маркеров нейротоксичности.

Список литературы / References

1. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореферат дис. ... доктора медицинских наук. Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАН. Москва, 2014.
Valiev T.T. Modern strategy for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin lymphomas in children. Abstract of thesis. ... Doctor of Medical Sciences. Ross. oncol. scientific center n.a. N.N. Blokhin. Moscow, 2014.
2. Барях Е.А., Тюрин Н.Г., Воробьев В.И., Гемдзян Э.Г., Мангасарова Я.К., Клясова Г.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е., Вернюк М.А., Червонцева А.М., Поляков Ю.Ю., Мисюрин А.Е., Валиев Т.Т., Жеребцова В.А., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Яцков К.В., Нестерова Е.С., Воробьев А.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу LB-M-04. Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 7. С. 4–14.
Baryakh E.A., Tyurin N.G., Vorobyov V.I., Gemdzhyan E.G., Mangasarova Y.K., Klyasova G.A., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Zvonkov E.E., Vernyuk M.A., Chervontseva A.M., Polyakov Yu. Yu., Misyurina A.E., Valiev T.T., Zherebtsova V.A., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Yatskov K.V., Nesterova E.S., Vorobyov A.I. and others. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma according to the LB-M-04 protocol. Therapeutic Archive. 2015. T. 87. No. 7. P. 4–14.
3. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурулцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алексерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юдашова С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022. Т. 15. № 2. С. 119–129.
Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V. Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. ALL-IC BFM 2002 protocol: Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicenter clinical trial. Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice, 2022. Vol. 15. No. 2. Pp. 119–129.
4. Заева 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.

5. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н., Синягина Ю.В. Long-term consequences of therapy for malignant tumors in children: 35 years of clinical observation experience. Modern Oncology. 2016. Vol. 18. No. 1. P. 55–60.
5. Чутко А.С., Сурушкина С.Ю., Анисимова Т.И. Тревога и страхи у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116 (1) 99–103.
Chutko A.S., Surushkina S. Yu., Anisimova T.I. Anxiety and fears in children and adolescents. Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov. 2016. 116 (1) 99–103.
6. Астапов В.М. Тревожность у детей. ПЕРСЭ: Москва. 2008. 98 с.
Astopov V.M. Anxiety in children. PERSE: Moscow. 2008. 98 p.
7. Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. М. Воронеж: НПО «Модек» 2000.
Prikhozhan A.M. Anxiety in children and adolescents: Psychological nature and age dynamics. M. Voronezh: NPO 'Modek' 2000.
8. Śliwa-Tytka P., Kaczmarek A., Lejman M. et al. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. Int. J. Mol. Sci. 2022. 23 (10): 5515. Review.
9. Podbielska M., Jablonski M., Kamińska E. The influence of acute lymphoblastic leukaemia and its treatment on the patient's mental functioning – a literature review. Psychiatr. Pol. 2007. Vol. 1. No. 41. 121–128.
10. Parasole R., Petrucciello F., Menna G., et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. Leuk. Lymphoma. 2010. Vol. 51, No. 6. 1063–1071.
11. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С., Беляева Е.С., Куличкина Н.С., Курдюков Б.В., Равшанова Р.С., Менткевич Г.Л. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология. Базис Research and Clinical Practice. 2016. Vol. 9. No. 4. Pp. 420–437.
Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S., Belyaeva E.S., Kulichkina N.S., Kurdyukov B.V., Ravshanova R.S., Mentkevich G.L. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25 years of therapy. Clinical oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. 2016. Vol. 9. No. 4. Pp. 420–437.
12. 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.
Shervashidze M.A., Valiev T.T. Improving treatment programs for acute lymphoblastic leukemia in children: Emphasis on minimal residual disease. Oncohematology. 2020. Vol. 15. No. 3. Pp. 12–26.
13. Кравченко Н.Е., Суетина О.А., Сачук О.В., Валиев Т.Т. Нарушения психического здоровья при онкогематологических заболеваниях у детей и подростков. Медицинский алфавит. 2023; (17): 26–31.
Kravchenko N.E., Suetina O.A., Sachuk O.V., Valiev T.T. Mental health disorders in oncohematological diseases in children and adolescents. Medical Alphabet. 2023; (17): 26–31.
14. Горбачевская Н.А. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первизивных) расстройств развития: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.: МГУ. 2000. 43 с.
Gorbachevskaya N.A. Features of EEG formation in children normally and with different types of general (pervasive) developmental disorders: Abstract of thesis. Dis... Dr. Biol. Sci. M.: MSU. 2000. 43 p.
15. Патофизиология. Под ред. Е.А. Строева, В.Г. Макаровой. М., ГОУ «ВУНМЦ». 2002. 233 с.
Pathobiology. Ed. E.A. Stroeve, V.G. Makarova. M. All-Russian Educational, Scientific and Methodological Center for Continuing Medical and Pharmaceutical Education 2002. 233 p.
16. Справочник по клинико-биохимической диагностике. Под ред. Камышников В.С. Минск: Беларусь. 2000. Т. 1, С. 344–351.
Handbook of clinical and biochemical diagnostics. Ed. Kamyschnikov V.S. Minsk, Belarus. 2000 Vol. 1, pp. 344–351.
17. Кузнецова Е.И., Горбачевская Н.А., 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.A., Baykova V.N., et al. Relationship between EEG and biochemical parameters in children with lymphoblastic tumors. Neurochemistry. 2005. Vol. 22. No. 2. Pp. 131–138.
18. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N. Engl J Med 2009; 360. 26. 2730–2741.
19. Taylor OA., Hockenberry MJ., 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.
20. Chaudhary P., Kumari S., Dewan P., et al. Chemotherapy-Induced Oxidative Stress in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Cureus 2023. 15 (3): 35968.
21. Gao HM, Liu B, Hong JS. Critical role for microglial NADPH oxidase in rotenone-induced degeneration of dopamine-ergic neurons. J. Neurosci. 2002. 23(15). 6181–7.
22. Depue RA, Collins PF. Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. Behav Brain Sci. 1999; 22 (3): 491–517.
23. Спилбергер Ч.Д. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревожности. Стресс и тревога в спорте. М., 1983. 288 с.
Spielberger C.D. Conceptual and methodological problems in anxiety research. Stress and anxiety in sports. M., 1983. 288 p.

Статья поступила / Received 30.06.23

Получена после рецензирования / Revised 19.09.23

Принята в печать / Accepted 05.10.23

Сведения об авторе

Кузнецова Елена Ивановна, д.б.н., н.с. отделения функциональной диагностики Консультативно-диагностического центра.,
ORCID: 0000-0001-9341-316x

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

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

About author

Kuznetsova Elena I., DBo Sci (habil.), senior researcher at Dept of Functional Diagnostics of Consultative and Diagnostic Centre.,
ORCID: 0000-0001-9341-316x

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

For correspondence: Kuznetsova Elena I. E-mail: kuznetsovaee@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Е.И. Нейробиологические основы тревожности у подростков с лимфобластными опухолями при программной терапии. Медицинский алфавит. 2023; (27): 45–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-45-50>.

For citation: Kuznetsova E.I. Neurobiology basis of anxiety in adolescents with lymphoid tumors. Medical alphabet. 2023; (27): 45–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-45-50>.

