

необходима дополнительная работа для характеристики и, в конечном итоге, лечения этих проявлений осложнений COVID-19 в ЦНС.

## **ВЫВОДЫ**

Пандемия COVID-19 – это проблема общественного здравоохранения во всем мире, требующая тщательного мониторинга и признания ее многочисленных последствий для здоровья и благополучия человека. Поскольку в большинстве исследований основное внимание уделяется респираторным симптомам, распространенность неврологических последствий COVID-19 может быть недооценена. В целом, наиболее распространенными неврологическими расстройствами, ассоциированными с COVID-19, являются агевзия, anosmia, головокружение, нарушение сознания, головная боль, утомляемость, сонливость, сниженное настроение, когнитивные нарушения, чувство тревоги и страха. Необходимы дальнейшие исследования для выявления широкого спектра неврологических расстройств, ассоциированных с COVID-19, и лежащих в их основе патофизиологических механизмов.

## **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

- 1.SARS-CoV-2 infection in infants under 1 year of age in Wuhan City, China. / Sun D., Chen X., Li H. et al. // World J. Pediatr. - 2020; 16(3): 260-266;
- 2.Keni R., Alexander A., Nayak P.G., Mudgal J., Nandakumar K. COVID-19: emergence, spread, possible treatments, and global burden. Front. Public Health. 2020; 8: 216;
- 3.Kurushina O.V., Barulin A.E. Central Nervous System Lesions in COVID-19 // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2022;
- 4.Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem. Neurosci. 2020; 11(7): 995-998.
- 5.Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога // Поведенческая неврология. – 2021. – № 2. – С. 14-22;
- 6.Табеева Г.Р. Тревожные и депрессивные расстройства в период эпидемии COVID-19 // Поведенческая неврология. – 2021. – № 2. – С. 24-32;

### **Сведения об авторах**

А.Н. Сасин – студент

А.Р. Иванова – студент

### **Information about the authors**

A. N. Sasin – student

A. R. Ivanova – student

УДК 616.8-009.24-053.2

## СУДОРОГИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОВЕДЕНИЕМ ХИМИОТЕРАПИИ У РЕБЕНКА С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Артем Алексеевич Селиванов<sup>1</sup>, Диана Аслямовна Султанова<sup>1</sup>,  
Елизавета Андреевна Шикина<sup>1</sup>, Алена Евгеньевна Козленко<sup>1,2</sup>,  
Оксана Валерьевна Корякина<sup>1,2</sup>

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики  
<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация  
<sup>2</sup> - ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург,  
Российская Федерация

### Аннотация

**Введение.** В настоящее время, появление судорог у детей, получающих противоопухолевое лечение, представляет одну из актуальных проблем в детской онкологии. **Цель исследования** – описание и анализ клинического случая возникновения судорог на фоне проведения химиотерапии у ребёнка с острым лимфобластным лейкозом. **Материалы и методы.** Проанализированы клинический случай, медицинская документация и литература на тему представленного случая. **Результаты.** У пациента А., 2 года 8 месяцев с острым лимфобластным лейкозом развился генерализованный приступ с тонико-клоническими судорогами после противоопухолевой терапии блинатумомабом. В связи с развитием нейротоксического осложнения проведено прерывание курса химиотерапии с отменой блинатумомаба. После стабилизации состояния пациента при проведении противосудорожной терапии лечение данным препаратом было возобновлено. **Обсуждение.** Серьезные неврологические нежелательные реакции на фоне приема данного препарата наблюдаются у 20% пациентов. К наиболее распространенным осложнениям относятся энцефалопатия, тремор, судороги, нарушение сознания. **Выводы.** Своевременная диагностика нейротоксических проявлений и рационально выбранная лечебная тактика позволяют предупредить развитие тяжёлых инвалидизирующих последствий, связанных с поражением нервной системы. **Ключевые слова:** судороги, химиотерапия, онкологические заболевания, дети, острый лейкоз.

## CONVULSIONS ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. CLINICAL CASE.

Artem A. Selivanov<sup>1</sup>, Diana A. Sultanova<sup>1</sup>, Elizaveta A. Shikina<sup>1</sup>, Alena E. Kozlenko<sup>1,2</sup> Oksana V. Koryakina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University

<sup>2</sup> «Regional Children's Clinical Hospital» Yekaterinburg, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Nowadays, the occurrence of seizures in children receiving anticancer treatment is one of the urgent problems in pediatric oncology. **The aim of this study** – to describe and analyse a clinical case of seizures during chemotherapy in a child with acute lymphoblastic leukemia. **Materials and**

**methods.** The clinical case, medical documentation and literature on the subject of the infection presented were analyzed. **Results.** Patient A., aged 2 years 8 months, with acute lymphoblastic leukemia developed a generalized seizure with tonic-clonic convulsions after antitumor therapy with blinatumomab. Due to the development of a neurotoxic complication, the course of chemotherapy was interrupted with the abolition of blinatumomab. After stabilization of the patient's condition during antiepileptic therapy, treatment with this drug was resumed. **Discussion.** Serious neurological adverse reactions while taking this drug are observed in 20% of patients. The most common complications include encephalopathy, tremor, convulsions, impaired consciousness. **Conclusions.** Timely diagnosis of neurotoxic manifestations and rationally chosen treatment tactics make it possible to prevent the development of severe disabling consequences associated with damage to the nervous system. **Conclusions.** Timely diagnosis of neurotoxic manifestations and rationally chosen therapeutic tactics can prevent the development of severe disabling consequences associated with damage to the nervous system.

**Key words:** convulsions, chemotherapy, oncological diseases, children, acute leukemia

## **ВВЕДЕНИЕ**

Частота нейротоксических осложнений при лечении онкологических заболеваний колеблется от 5 до 30% в зависимости от фазы и интенсивности химиотерапии, объема опухолевой массы [1]. В частности, распространенность судорог колеблется от 8 до 13% [2].

Токсическое действие химиопрепаратов может приводить к развитию судорожных состояний на ранних этапах лечения и в отсроченный период. Наиболее часто судорожные приступы возникают в первые 6 недель от начала полихимиотерапии, что связано с непосредственным воздействием противоопухолевых препаратов на опухоль. В литературе описаны случаи отсроченного формирования тяжёлой, резистентной эпилепсии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Этиопатогенетические механизмы развития судорог у больных с онкогематологической патологией при проведении химиотерапии могут быть разнообразными: дисметаболические, инфекционные, токсические, ишемические, постгеморрагические [3]. Имеются исследования среди детей, указывающие, что у пациентов, получавшие полихимиотерапию, снижается судорожный порог [2].

В нашей статье рассматривается клинический случай возникновения судорожного синдрома у ребёнка с острым лимфобластным лейкозом, который развился на фоне приема химиотерапевтических препаратов.

**Цель исследования** – описать и проанализировать клинический случай развития судорог, ассоциированных с проведением химиотерапии у ребёнка с острым лимфобластным лейкозом.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведён анализ клинического случая судорожного синдрома у ребёнка на фоне полихимиотерапии, который находился на лечении в Областной детской клинической больнице (ОДКБ), проанализирована медицинская документация

и литература на тему представленного случая. Рассмотрена роль специфической Т-клеточной терапии блинатумомабом, назначаемым в детском возрасте, при развитии неврологических осложнений в виде тонико-клонических судорог. Данный ребенок был выбран исходя из того, что более четко прослеживалась связь между химиотерапией и судорогами, а также подтверждено, что до начала химиотерапии эпилепсии не было, так как эпилептиформная активность на ЭЭГ не обнаружена.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Пациент А., 2 года 8 месяцев, находился на лечении в стационаре в декабре 2021 г. в отделении детской онкологии ОДКБ с диагнозом острый лимфобластный лейкоз. Перед началом химиотерапии мальчик консультирован неврологом, данных за общемозговую и очаговую неврологическую симптоматику на момент осмотра не было выявлено. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 22.12.21 г. патологии не обнаружено. С 24.12.2021 г. начата химиотерапия по протоколу ALL-MB 2015, длительность этапа индукционной терапии составила 36 суток с назначением метотрексата, цитарабина, онкаспара, винкристина, даунорубицина. На 36 сутки индукции констатирована клиничко-лабораторная ремиссия. Через 4 дня после окончания индукционного этапа химиотерапии развитие первого генерализованного приступа с судорогами тонико-клонического характера с фокальным компонентом продолжительностью до 10 минут, эпизод купирован введением диазепама. По данным электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования эпилептиформной активности не выявлено. МРТ головного мозга без патологических изменений. При динамическом наблюдении повторных судорог не отмечалось. В связи с необходимостью продолжения специфического лечения по основному заболеванию начата терапия блинатумомабом в дозе 15 мкг/м<sup>2</sup>/день. На фоне назначения препарата у ребёнка отмечалась фебрильная лихорадка, повышение артериального давления до 130/80-140/92 мм рт.ст. На 2 сутки проведения противоопухолевой терапии блинатумомабом у пациента развился генерализованный приступ с тонико-клоническими судорогами. В неотложном порядке больной переведён в реанимационное отделение, приступ купирован введением мидазолама. Через 2 часа повторный судорожный приступ. С целью купирования судорог пациенту назначен препарат тиопентал натрия, начата респираторная поддержка методом ИВЛ. При проведении компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлены признаки отёка вещества головного мозга. По данным ЭЭГ-исследования эпилептиформная активность не выявлена. При оценке неврологического статуса: состояние тяжёлое, уровень сознания – медикаментозная кома. Менингеальные симптомы отрицательные. Черепные нервы: глаза закрыты, при пассивном открывании глазные яблоки фиксированы по средней линии, умеренный миоз D=S, фотореакции снижены D=S. Лицо симметричное. Дыхание аппаратное. Двигательная активность угнетена. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы с конечностей снижены D=S. Брюшные рефлексы не определяются. Патологических кистевых и стопных рефлексов нет. В терапии

дополнительно назначение вальпроевой кислоты внутривенно капельно в возрастной дозировке. В связи с развитием нейротоксического осложнения блинатумомаб был отменен. За период наблюдения отмечалась положительная динамика по неврологическому статусу, повторных судорог не было, на 4 сутки отмена медикаментозной седации с восстановлением сознания. Пациент экстубирован и после стабилизации состояния переведён в профильное отделение. Возобновлено лечение блинатумомабом на фоне противоэпилептической терапии вальпроевой кислотой, судороги не повторялись.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди онкологических заболеваний в детском возрасте преобладают гемобласты, при этом ведущее место острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), частота которого достигает 80%. Благодаря современным методам лечения выживаемость пациентов значительно увеличилась, но у многих развиваются нейротоксические осложнения, одним из которых является судорожный синдром [1].

Судороги являются распространенным побочным эффектом при противоопухолевой терапии у детей. Однако, провоцирующие факторы, окончательно не установлены. Предполагают, что причиной могут быть фебрильная нейтропения, нарушение функции почек и электролитные изменения [4]. Joseph L. Nates с соавторами сообщают о нескольких химиотерапевтических препаратах, применяемых при различных онкологических заболеваниях, которые обладают нейротоксическим действием: цисплатин, бисульфан, метотрексат и др. К осложнениям, возникающим на фоне приема данных препаратов, относятся симптомы: нарушение сознания, генерализованные тонико-клонические судороги, синдром задней обратимой энцефалопатии [5].

В одном из проспективных исследований, проведенном в отделении детской онкологии Регионального онкологического центра в Тируванантапураме (Индия), получены данные о развитии первого эпизода судорог у детей в возрасте от 0 до 14 лет в период проведения химиотерапии острого лимфобластного лейкоза [2]. Показано, что из 357 больных у 7,84% (n=28) пациентов регистрировался судорожный синдром. При этом у 85,7% детей (n=24) наблюдались генерализованные приступы, в 46,4% случаев (n=13) с развитием эпилептического статуса. У 57,1% пациентов (n=16) судороги были ассоциированы с гипонатриемией, у 17,8% детей (n=5) по данным КТ-исследования головного мозга выявлен церебральный венозный тромбоз. Повторные судороги наблюдались у 42,9% больных (n=12).

В последние годы в лечении больных с онкологической патологией использовалась Т-клеточная терапия. Одним из препаратов, который назначается в детском возрасте, является блинатумомаб. Принцип его действия заключается в активации Т-клеток и индукции каскада лизиса за счет высвобождения гранул с перфорином и гранзимами и последующим апоптозом бластных клеток. Активация Т-клеток одновременно приводит к их пролиферации, что может рассматриваться как блинатумомаб-опосредованное

неспецифическое противоопухолевое действие [6]. Серьезные неврологические осложнения при приеме препарата наблюдаются у 20% пациентов. К наиболее распространенным относятся: энцефалопатия, тремор, судороги, нарушение сознания [7].

В представленном клиническом случае у ребёнка развитие первого эпизода судорог наблюдалось на этапе индукции ремиссии. Повторные судороги отмечались в период продолженной химиотерапии на 2 сутки после начала противоопухолевого лечения блинатумомабом. По результатам ЭЭГ-исследования и методов нейровизуализации изменений не выявлено. На фоне противоэпилептической терапии судороги не повторялись.

### **ВЫВОДЫ**

Таким образом, токсическое действие химиотерапевтических препаратов является причиной развития судорог, как на ранних этапах лечения, так и в отсроченный период. Своевременная диагностика, правильная тактика с отменой или снижением дозы токсического препарата, вызывающего судороги, назначение противоэпилептической терапии определяют прогноз и позволяют предупредить развитие тяжелых инвалидизирующих последствий, связанных с нейротоксическим осложнением.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Щугарева Л.М., Иова А.С., Иванова О.В., Бойченко Э.Г., Гарбузова И.А., Станчева Н.В., Бондаренко С.Н., Хуторная Т.А., Зубаровская Л.С. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014. №4. С. 60-67.
2. Guruprasad C. S., Binitha R., Nair M., Thankamony P., Parukuttyamma K. Etiological profile of seizures in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2016.Vol. 1. S.12. DOI: 10.1016/j.phoj.2016.10.031.
3. Щедркина И. О., Тиганова О.А., Колтунов И.Е., Натрусова Н. В., Кондратчик К. Л. Эпилепсия при лимфопролиферативном синдроме у детей // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018. №2. С.83-94.
4. Koekkoek J., Kerkhof M., Dirven L., Heimans J., Reijneveld J., Taphoorn M. Seizure outcome after radiotherapy and chemotherapy in low-grade glioma patients: A systematic review. *Neuro-oncology*. 2015. Vol. 17. S.924–934. DOI:10.1093/neuonc/nov032.
5. Nates Joseph L., Price Kristen J. *Oncologic Critical Care*. 2019. S. 335-350.
6. Бондаренко Сергей Николаевич, Паровичникова Е.Н., Масчан А.А., Баранова О.Ю., Шелехова Т.В., Доронин В.А., Мельниченко В.Я., Капланов К.Д., Успенская О.С., Соколов А.Н., Мякова Н.В., Моисеев И.С., Маркова И.В., Дарская Е.И., Смирнова А.Г., Быкова Т.А., Аюбова Б.И., Самородова И.А., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование // *Клиническая онкогематология*. 2019. №2. С. 528-529.

7. Бондаренко С. Н., Паровичникова Е.Н., Масчан А.А., Баранова О.Ю., Шелехова Т.В., Доронин В.А., Мельниченко В.Я., Капланов К.Д., Успенская О.С., Соколов А.Н., Мякова Н.В., Моисеев И.С., Маркова И.В., Дарская Е.И., Смирнова А.Г., Быкова Т.А., Аюбова Б.И., Самородова И.А., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование // Клиническая онкогематология. 2019. №2. С.145-153.

### **Сведения об авторах**

А. А Селиванов– студент

Д.А Султанова– студент

Е.А Шикина– студент

А. Е Козленко– ординатор

О. В Корякина - кандидат медицинских наук, доцент

### **Information about the authors**

A. A. Selivanov-student

D.A. Sultanova-student

E. A. Shikina-student

A. E. Kozlenko-resident

O. V. Koryakina-Candidate of Higher Sciences, Associate Professor.