

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ЛИМФОЛЕЙКОЗА У ВЗРОСЛЫХ

*Динара Равильевна Терезулова¹, Булат Ахатович Бакиров²,
Денис Энверович Байков², Лейла Ринатовна Ахмадеева³*

¹Городская клиническая больница №5, 450005, г. Уфа, ул. Пархоменко, д. 93, e-mail: dinamail@mail.ru,

²Клиника Башкирского государственного медицинского университета, 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, д. 2, e-mail: bakirovb@gmail.com, ³Башкирский государственный медицинский университет, кафедра неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: la@ufaneuro.org

Реферат. Приведен обзор литературы по неврологическим осложнениям хронического лимфолейкоза у взрослых. Дано их подробное клиническое описание, рассмотрены основные вопросы их диагностики и лечения.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, неврологические осложнения, поражение нервной системы.

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF CHRONIC
LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN ADULTS

Dinara R. Terregulova¹, Bulat A. Bakirov²,
Denis E. Baikov², Leila R. Akhmadeeva³

¹ SHCB of RB City Clinical Hospital №5, Ufa, 450005,
Parkhomenko str., 93, e-mail: dinamail@mail.ru,

² Clinic of Bashkortostan State Medical University, Ufa,
Shafiev str., 2, e-mail: bakirovb@gmail.com,

³ Bashkortostan State Medical University, Department of
Neurology, Neurosurgery and medical genetics,
Ufa, Lenina str., 3, e-mail: la@ufaneuro.org

This is a review of neurological complications of chronic lymphocytic leukemia in adults. There was given their detailed clinical description as well as the main principles of their diagnosis and management.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, neurological complications, nervous system.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является одним из самых распространенных видов заболеваний системы крови взрослого населения, который характеризуется пролиферацией и увеличением в периферической крови количества зрелых лимфоцитов на фоне инфильтрации костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и других органов [2]. Наиболее часто он встречается у пожилых людей, средний возраст начала заболевания – 65 лет, лишь в 10–15% случаев манифестация клинической картины отмечается ранее 50 лет [48]. Однако в настоящее время прослеживается тенденция к более частому выяв-

лению ХЛЛ у молодых пациентов [3, 4, 21]. По данным Swerdlow S.H et al. (2008), ХЛЛ чаще болеют мужчины, причем среди заболевших соотношение числа мужчин и женщин составляет 2:1 [66]. По результатам исследования, проведенного в Голландии, у пациентов с ХЛЛ отмечается значительное снижение качества жизни по сравнению с таковым в общей популяции [39]. Течение заболевания очень вариабельно: большинство пациентов после установления диагноза имеют нормальную продолжительность жизни при адекватной терапии, но у части пациентов отмечается агрессивное течение заболевания с быстрым неблагоприятным исходом. Средний период выживаемости пациентов – 6 лет, но он зависит от стадии заболевания на момент манифестации [48]. Согласно классификации К.Раі (1987), выделяют следующие стадии ХЛЛ: 0 – лимфоцитоз в крови более 15×10^9 /л, в костном мозге – более 40% (средняя продолжительность жизни соответствует популяционной); I – лимфоцитоз сочетается с увеличением лимфоузлов (медиана выживаемости – 9 лет); II – лимфоцитоз + спленомегалия и (или) увеличение печени (медиана выживаемости – 6 лет); III – лимфоцитоз и анемия, гемоглобин менее 110 г/л (медиана выживаемости – менее 3 лет); IV – лимфоцитоз + тромбоцитопения ниже 100×10^9 /л (медиана выживаемости – около 18 месяцев) [2].

ХЛЛ может приводить к поражению как периферической, так и центральной нервной системы. Неврологические осложнения можно разделить на три группы: 1 – повреждение нервной системы вследствие прямой лейкоцитарной инфильтрации оболочек и/или паренхимы мозга, 2 – осложнения, связанные с проведением лечения

(стероидная миопатия, винкристин-вызванная полинейропатия, острые нарушения мозгового кровообращения (L-аспарагиназа), энцефалопатия (радиационная, токсико-метаболическая, метотрексат-ассоциированная); 3 – инфекционные осложнения как проявление нарушения работы иммунной системы (Herpes zoster, Aspergillus ассоциированный менингит) [16].

В отличие от других лимфопролиферативных заболеваний, поражение нервной системы при ХЛЛ диагностируется достаточно редко и регистрируется примерно в 1% случаев [1, 54]. Но существуют основания полагать, что данная патология встречается чаще [12, 58]. Во-первых, повреждения нервной системы очень часто недооцениваются, поскольку их проявления неспецифичны, и специалистам бывает трудно отличить повреждение нервной системы при лейкозе от других неврологических состояний. Во-вторых, чаще всего повреждение нервной системы при ХЛЛ бессимптомно и обнаруживается лишь при аутопсии. Этот факт подтверждают посмертные исследования пациентов с ХЛЛ: вовлеченность нервной системы, по различным данным, составляла от 17 до 71% случаев, несмотря на отсутствие в анамнезе неврологических симптомов у пациентов [19]. В исследовании Vargas et al. при аутопсии 109 пациентов с ХЛЛ у 7% из них была выявлена лейкоэмическая инфильтрация головного мозга, у 8% – лептоменингеальная инфильтрация, у 21% – вовлечение твердой мозговой оболочки [10]. В исследовании Cramer C.S. не было установлено связи между поражением центральной нервной системы, стадией, продолжительностью ХЛЛ, полом, возрастом, иммунологическим фенотипом и количеством лейкоцитов в периферической крови [19]. В то же время предположено, что прогрессирование заболевания по стадиям Рея предрасполагает к инфильтрации лейкоцитами мозговых оболочек (Marmont A.M.) [51]. Согласно результатам исследования Бауэра и др. (Bower et al.), у 6 из 8 пациентов с инфильтрацией ЦНС отмечалось прогрессирование заболевания [14]. В двух других обзорных статьях, обобщающих наблюдения за 33 и 38 пациентами с ХЛЛ, вовлечение центральной нервной системы часто ассоциировалось с усугублением стадии заболевания [18, 45].

Таким образом, вовлечение центральной нервной системы при ХЛЛ не так уж редко, как кажется. В 13 случаях, описанных в литературе, неврологические симптомы являлись манифеста-

цией хронического лимфолейкоза с инфильтрацией головного мозга и/или мозговых оболочек [22, 48].

Поражение центральной нервной системы при ХЛЛ. Менингоэнцефалит при ХЛЛ у мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Средний возраст манифестации – 64 года, при этом продолжительность лимфолейкоза на этот момент составляет от 0 до 15 лет (в среднем 4,5 года) [48]. Проявления менингоэнцефалита при ХЛЛ достаточно разнообразны и неспецифичны: головные боли, нарушения памяти, повреждение черепных нервов (поражение зрительного нерва отмечается в четверти случаев), зрительные нарушения, двигательные расстройства [25]. Паралегия, вызванная полной компрессией спинного мозга, описана лишь в 4 случаях и имела крайне неблагоприятный прогноз, за исключением одного пациента, которому срочное оперативное вмешательство и лучевая терапия сохранили жизнь [29, 49, 50, 53].

В литературе описаны случаи поражения гипофиза при ХЛЛ, клиническими проявлениями при этом были битемпоральная гемианопсия вследствие компрессии зрительного перекреста, надпочечниковая недостаточность, пангипопитuitarизм (гипертиреоз, гиперпролактинемия, гиперкортизолемиа) [55]. Несмотря на кажущуюся редкость инфильтрации гипофиза моноклональными лейкоцитами, этот участок головного мозга по сравнению с другими фактически является наиболее часто пораженным при ХЛЛ (по данным аутопсии) [10].

ХЛЛ и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). При ХЛЛ описаны случаи обнаружения мультифокальной лейкоэнцефалопатии – прогрессирующего демиелинизирующего заболевания с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, вызванное JC-вирусом [15]. Полиомавирус человека 2 (вирус JC) является одним из шести видов человеческих полиомавирусов и был назван по инициалам пациента (John Cunningham), у которого он был впервые найден в 1971 г. Этот вирус встречается у 85% населения, но активация его происходит лишь при значительной супрессии иммунной системы [38]. Симптомы заболевания – слабость, нарушения зрения, моно- и гемипарезы, нарушение речи, появление когнитивного дефицита, атаксия, реже тремор головы [23]. Диагноз ставится при обнаружении ДНК JC-вируса в цереброспинальной жидкости или при биопсии

участков головного мозга. ПЦР-диагностика ликвора служит высокоспецифичным (92–99%) и чувствительным (74–93%) методом для определения JC-вируса у пациентов с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией [7, 24].

МРТ-диагностика также достаточно информативна: в T2-взвешенных изображениях находят гиперинтенсивные, а в T1-взвешенных изображениях – гипоинтенсивные мультифокальные очаги без масс-эффекта. Очаги обычно асимметрично распределены в белом веществе лобных и теменно-затылочных отделов субкортикально или перивентрикулярно, а также в корковом веществе, в стволе мозга и мозжечке, без или с незначительным захватом контрастного вещества. У одной трети пациентов также обнаруживаются инфратенториальные очаги, которые могут определяться и изолированно [48]. Эффективного лечения данного осложнения до сих пор не разработано. Агрессивная химиотерапия, проводимая при лечении ХЛЛ, усиливает иммуносупрессию и является дополнительным триггером активации JC-вируса. В связи с этим в последние годы прослеживается увеличение случаев развития прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии при ХЛЛ. С 1990 г. 90% случаев возникновения ПМЛ у пациентов с ХЛЛ наблюдаются среди пациентов, получавших аналоги пурина [31]. Было выявлено 3 значительных фактора риска развития ПМЛ: возраст старше 55 лет, мужской пол, количество CD4 клеток ≤ 200 клеток/ μL [27]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХЛЛ при наличии ПМЛ, по разным данным, варьирует от 3 до 4,3 месяца [40].

Вторичные злокачественные опухоли головного мозга при ХЛЛ. По данным многих исследований, частота развития вторичных новообразований у больных хроническим лимфолейкозом намного выше, чем в популяции [48]. При исследовании 9456 пациентов с ХЛЛ в 840 случаях были выявлены вторичные новообразования, среди которых преобладали опухоли головного мозга, преимущественно у мужчин [67]. Стоит отметить, что у трети пациентов развитию вторичных новообразований предшествовала спонтанная ремиссия ХЛЛ в течение нескольких месяцев и даже лет. Повышение частоты и агрессивности течения заболевания наблюдалось у пациентов, получавших лечение аналогами нуклеозида. Поскольку ХЛЛ в большинстве случаев – это заболевание с длительным течением и возможными долгими ремиссиями, клинически-

там не стоит забывать о вероятности развития у таких пациентов вторичных новообразований головного мозга, которые следует лечить так же, как и у пациентов без ХЛЛ.

ХЛЛ и кровотечение в ЦНС. В литературе описаны геморрагические осложнения хронического лимфолейкоза, связанные с тромбоцитопенией вследствие нарушения развития тромбоцитов в костном мозге либо с разрушением тромбоцитов в периферической крови аутоантителами к тромбоцитам (иммунная тромбоцитопения). Иммунная тромбоцитопения является осложнением при лечении алемтузумабом, что может привести к фатальным кровотечениям, несмотря на отмену препарата [35]. Также наиболее частыми причинами развития интракраниального кровотечения при ХЛЛ выступают синдром ДВС, диссеминированный аспергиллез или мукоромикоз, инфильтрация сосудов лейкоцитами, осложнения лечения L-аспарагиназой. В целом, возникновение интракраниальных кровотечений у пациентов с ХЛЛ имеет неблагоприятный прогноз [16].

Инфекции нервной системы при ХЛЛ. Оппортунистические инфекции служат одной из основных причин смертности у пациентов с ХЛЛ. Установлено, что у 80% пациентов с ХЛЛ развиваются инфекционные осложнения в течение заболевания, у 60% они приводят к летальному исходу. Что касается нервной системы, то наиболее частой инфекцией нервной системы при ХЛЛ является менингоэнцефалит, вызванный вирусом Herpes Zoster [48]. В одном из ретроспективных исследований, у 69 из 109 пациентов с ХЛЛ присутствовала герпетическая инфекция Herpes Zoster – наиболее частое неврологическое осложнение, связанное с ХЛЛ [14].

Помимо менингоэнцефалита, у пациентов отмечались невралгии тройничного нерва и диссеминированное поражение нервной системы, проявлявшееся головной болью, изменением сознания и летаргией. Противовирусная терапия ацикловиром дает хорошие результаты [42]. Подострый энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса типа 1 (Herpes simplex virus) как начальное проявление ХЛЛ описан в одном случае [63]. Столь редкое проявление этого типа инфекции при ХЛЛ связано с тем, что вирус простого герпеса типа 1 служит наиболее частой причиной развития энцефалита у взрослых во всем мире. Церебральный токсоплазмоз при ХЛЛ проявляется множественными очагами некроза, чаще в глубоких

центральных ядер, в задней черепной ямке или в лобных долях; при нейровизуализации отмечаются кольцеобразные гиперинтенсивные участки [9]. Возможно сочетание нескольких инфекций (токсоплазмоз, JC-вирус, Herpes Zoster, цитомегаловирус), что выступает показателем тяжести иммуносупрессии. Признаком цитомегаловирусной инфекции при ХЛЛ является поражение сетчатки [5, 37]. Как одно из наиболее тяжелых грибковых инфекционных осложнений при хроническом лимфолейкозе описан менингоэнцефалит, вызванный *Cryptococcus neoformans*. При этом у пациентов с ХЛЛ часто встречается резистентность к противогрибковой терапии флуконазолом. К неблагоприятным факторам, предрасполагающим к неэффективности терапии, относят лечение стероидами, лейкоцитоз, нарушение сознания, высокое давление при люмбальной пункции, при анализе цереброспинальной жидкости низкий уровень глюкозы, лейкоциты $<20/\text{мл}^3$, положительный посев, обнаружение в крови *Cryptococcus neoformans*, возраст старше 60 лет [57]. При ХЛЛ описаны случаи церебрального аспергиллеза, пневмококкового менингита, менингоэнцефалита, вызванного *Listeria*, *Borrelia burgdorferi* [48].

Неврологические осложнения лечения ХЛЛ. Практически все препараты для лечения ХЛЛ в большей или меньшей степени нейротоксичны, что значительно влияет на качество жизни и ограничивает возможности терапии. Нейротоксичность может проявляться на всех уровнях нервной системы. Периферическая нейротоксичность представлена периферическими вегетативными нарушениями (запоры, холинергический синдром, синдром Рейно), дистальной и краниальной нейропатией различного характера. Центральная нейротоксичность может сопровождаться двигательными расстройствами (пирамидными, мозжечковыми, экстрапирамидными), нарушениями уровня сознания (сонливость, обмороки), вегетативными и психовегетативными нарушениями (вегетативные кризы и лабильность, тревога, депрессия, астения), головными болями и расстройством памяти [48]. Хлорамбуцил, наиболее часто применяющийся у лиц пожилого возраста, у которых имеются противопоказания к более современным препаратам, часто вызывает миоклонии и эпилептические приступы даже в терапевтических дозах [61]. При приеме аналога пурина флударабина повышен риск развития прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии.

Факторами риска развития нейротоксичности при приеме аналогов пурина являются возраст старше 60 лет и превышение рекомендованных доз (в среднем 25 мг/м²/сутки в течение 5 дней). При высоких дозах флударабина (>50 мг/м²/сутки в течение 5 дней) развивается тяжелое необратимое повреждение центральной нервной системы, приводящее к смерти. Типичны диффузное поражение белого вещества с клиническими признаками энцефалопатии (головная боль, эпилептические приступы, нарушения зрения вплоть до слепоты, когнитивные расстройства и нарушения сознания) [17, 33]. Неврологические осложнения, связанные с приемом ритуксимаба (моноклональные антитела), достаточно редкие и проявляются в виде прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, обратимой задней энцефалопатии, гипераммониевой энцефалопатии. Развитие умеренных и более тяжелых проявлений нейротоксичности служит показанием к отмене препарата. Помимо нейротоксичности, к другим осложнениям лечения ХЛЛ относятся инфекционные осложнения. Частота развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии выше у пациентов, получающих флударабин [48]. Длительное применение высоких доз стероидов приводит к значительным нарушениям в работе иммунной системы, что проявляется развитием бактериальных, вирусных, грибковых, паразитарных инфекций. Доказано, что у пациентов с ХЛЛ, получающих флударабин в комбинации с преднизолоном, частота развития инфекций намного выше, чем у не получающих стероиды [8]. Комбинация метотрексата и интратекально цитарабина может привести к развитию синдрома конского хвоста [18]. Лечение L-аспарагиназой не исключает развитие геморрагического или ишемического инсульта, тромбозов венозного синуса, которые могут возникнуть в течение 14 дней после завершения терапии [27].

Поражение периферической нервной системы при ХЛЛ. Поражение периферической нервной системы при ХЛЛ, хотя и встречается редко, но достаточно разнообразно и включает парезы черепных нервов, акустическую нейропатию, офтальмоплегию, нейропатию бедренного нерва и другие периферические нейропатии. Возникновение различных нейропатий связано с инфильтрацией лейкоцитами периферических нервов, корешков, сплетений с вовлечением оболочек или без этого [48]. На вероятность

развития невропатий у пациентов с лейкозами влияют возраст пациентов, обуславливающий изменение фармакокинетики химиопрепаратов, сопутствующие заболевания, предшествующее поражение периферических нервов за счет сахарного диабета, хронической интоксикации алкоголем и др. Нарушение в работе иммунной системы даже на ранних стадиях ХЛЛ приводит к развитию хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, некротизирующего васкулита, синдрома Гийена–Барре и к другим воспалительным нервно-мышечным заболеваниям [34, 65]. Описаны случаи возникновения у пациентов с ХЛЛ синдрома Миллера–Фишера и острой пандизавтономии [20]. В литературе встречается много описаний случаев развития синдрома Гийена-Барре у пациентов с ХЛЛ, что может быть связано с увеличением частоты инфекции *Herpes zoster* при этом заболевании [43]. Также приведено более 12 случаев одновременного развития миастении и ХЛЛ. Известно, что частота развития ХЛЛ выше у пациентов с миастенией, которым не была проведена тимэктомия, по сравнению с прооперированными пациентами [59].

Что касается периферических нейропатий у пациентов с ХЛЛ, то очень сложно бывает установить истинную причину их возникновения. Более вероятно, что в их развитии играют роль несколько различных этиологических и патогенетических механизмов – неопластические, паранеопластические, воспалительные, ятрогенные или даже случайные [13].

Неврологические осложнения, вызванные метаболическими нарушениями при ХЛЛ. В нескольких исследованиях у пациентов с ХЛЛ был выявлен дефицит различных витаминов (тиамин, фолиевая кислота, кобаламин, токоферол, витамин D), что связано с повышенным потреблением питательных веществ опухолевыми клетками [48]. Данные нарушения могут быть и незаметными у пациентов, но могут привести к неврологическому дефициту. Среди наиболее частых нарушений водно-электролитного баланса при ХЛЛ встречаются гиперкальцемия и гипонатриемия. Гиперкальцемия может возникнуть при прогрессировании заболевания. Неврологические симптомы, связанные с повышением концентрации кальция в крови, включают в себя изменение психического статуса, вялость, депрессию, головную боль, спутанность сознания, кому [46]. Случаи гипонатриемии описаны у 5 пациентов с ХЛЛ, при этом у 3 из них гипонатриемия была

связана с нарушением секреции антидиуретического гормона в результате инфильтрации гипофиза и мозговых оболочек лейкоцитами. Их клиническими проявлениями являются головная боль, спутанность сознания, эпилепсия, в итоге кома [6, 34, 60, 64].

Неврологические проявления паранеопластического синдрома при ХЛЛ. Паранеопластические неврологические синдромы достаточно редки, встречаются менее чем у 1% онкологических пациентов и могут вовлекать в процесс любую часть центральной и периферической нервной системы, нервно-мышечные синапсы и мышцы [11]. Как правило, неврологические нарушения предшествуют клиническим проявлениям онкологических заболеваний (чаще всего мелко-клеточный рак легких, новообразования яичников и молочной железы, реже лимфомы) и, тем не менее, могут остаться незамеченными. Этиология возникновения данной патологии – иммуно-опосредованная, связанная с возникновением онко-невральных антител, распознающих антигены, экспрессируемые клетками нервной системы и опухолевыми клетками, обнаружение их служит критерием диагностики истинных паранеопластических неврологических синдромов [41]. Последние можно разделить на две основные группы. Первая «классическая» группа нарушений связана с возникновением рака, диагностика которого должна быть направлена на поиск скрытых новообразований. В нее входят энцефаломиелит, лимбический энцефалит, подострая мозжечковая дегенерация, подострая сенсорная нейропатия, миастенический синдром Ламберта–Итона, опсоклонус-миоклония. Вторая «неклассическая» группа включает синдром Гийена–Барре, синдром ригидного человека, подострую сенсомоторную нейропатию и другие синдромы. На сегодняшний день не было установлено доказанных случаев возникновения паранеопластических неврологических синдромов, ассоциированных с ХЛЛ [32].

Диагностика. Для диагностики неврологических осложнений ХЛЛ используются три основных параметра: 1) клиническая симптоматика и неврологические синдромы; 2) нейровизуализация (компьютерная и магнитно-резонансная томография); 3) анализ спинномозговой жидкости [26]. Клинические проявления достаточно разнообразны и неспецифичны, а могут и вовсе отсутствовать. [19]. Нейровизуализация при ХЛЛ имеет низкую чувствительность при

инфильтрации лейкоцитами нервной системы, а также низкую специфичность, возможна ошибочная диагностика менигеомы [44, 47]. Окончательный диагноз обычно ставится при исследовании спинномозговой жидкости с проведением иммунофенотипирования и цитоморфологического анализа, а при необходимости и ПЦР-диагностики. Несмотря на то что анализ спинномозговой жидкости является «золотым стандартом» диагностики инфильтрации ЦНС лейкоцитами с высокой чувствительностью (>95%), специфичность его составляет всего 50–60% [30]. При анализе ликвора стоит учитывать и тот факт, что в связи с нарушением гуморального и клеточного иммунитета, лимфоцитоз в спинномозговой жидкости может быть связан с развитием оппортунистических инфекций. Стоит отметить, что наличие моноклональной популяции лимфоцитов в ликворе не всегда указывает на опухолевое поражение. В исследовании Nowakowski G.S. показано, что при инфекционном менингите у пациентов с ХЛЛ с высокой концентрацией в крови злокачественных лимфоцитов, инфильтрация участков воспаления моноклональными клетками может быть реактивным явлением [56]. Помимо этого, в 20% случаев пункция бывает травматичной и может привести к ложноположительным результатам, что требует проведения повторного взятия ликвора. Тем не менее, описаны случаи, когда исследование ликвора не выявляет злокачественных клеток – в данных ситуациях приходится проводить биопсию мозга при условии доступности подозрительных его участков [48].

Лечение. Для лечения ХЛЛ разработаны различные схемы химиотерапии [52]. Оптимальная система лечения неврологических осложнений ХЛЛ до сих пор окончательно не утверждена. Общепринята схема с применением химиотерапии (одинарной или тройной) дважды в неделю в течение 4 недель, затем один раз в неделю до общего максимального количества в 12 циклов, возможно сочетание с радиотерапией. В связи с тем, что далеко не все препараты проходят гематоэнцефалический барьер, основными препаратами для лечения неврологических проявлений ХЛЛ являются метотрексат, цитарабин, стероиды и флударабин, при этом положительный эффект достигается введением высоких доз внутривенно или интратекально. По данным исследований, высокий процент благоприятных исходов был среди пациентов, получавших интратекально

сочетание химиотерапии с проведением или без лучевой терапии (полный ответ у 19 из 22 пациентов, 2 из 22 с частичным ответом на терапию, 1 пациент без положительного эффекта). Меньшее число благоприятных исходов и положительных ответов на терапию отмечалось у пациентов, получавших отдельно либо лучевую терапию, либо метотрексат интратекально [48]. По литературным данным, флударабин и липосомальный цитарабин предпочтительны при поражении ЦНС, но необходимы дальнейшие исследования для проверки их эффективности [26]. Улучшение прогноза у таких пациентов достигается благодаря ранней диагностике и незамедлительному началу агрессивной терапии [44].

Заключение. Таким образом, необходимо знать о возможности возникновения осложнений со стороны центральной и периферической нервной системы у пациентов с ХЛЛ. Наиболее важными из них являются инфильтрация паренхимы и оболочек мозга опухолевыми клетками, вторичные новообразования головного мозга, оппортунистические инфекции, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, геморрагические осложнения в ЦНС, периферические нейропатии. Ранняя диагностика и незамедлительное начало лечения либо коррекция предыдущей стратегии терапии с акцентом на нервной системе могут дать положительный эффект и улучшить качество жизни пациентов. В настоящее время актуальны поиск прогностических факторов риска развития осложнений нервной системы, разработка оптимального лечения для достижения лучших результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доронин В.А., Худолеева О.А., Пашин Л.Е. и др. Поражение центральной нервной системы при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (клинический случай и обзор литературы) // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2008. Т.1, № 2. С. 164–167.
2. Избранные лекции по внутренним болезням. Болезни органов пищеварения, почек, крови и соединительной ткани [под ред. Мирсаевой Г.Х., Мавзютовой Г.А.]. Уфа: ГУП РБ Уфимский полиграфический комбинат, 2013. С. 254–260.
3. Королёва Н.В., А.Б. Карпов, Р.М. Тахауов и др. Оценка распространённости гемобластозов среди детского населения г. Северска // Бюлл. сибирской медицины. 2007. №2. С. 103–109.
4. Чигринова Е. В., Бялик Т. Е., Андреева Л. Ю. и др. Хронический В-клеточный лимфолейкоз у лиц моложе 30 лет: агрессивное клиническое течение и рефрактерность к химиотерапии // Гематология и трансфузиология. 2004. №3. С. 11–15.

5. Abedalthagafi M., Rushing E.J., Garvin D. et al. Asymptomatic diffuse "encephalitic" cerebral toxoplasmosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia: case report and review of the literature // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2009. Vol. 3. P. 106-9.
6. Altaf A.R., Hansen P.B. Life-threatening hyponatremia provoked by alternative treatment. An occurrence in a patient with chronic lymphocytic leukemia with no indication for treatment // *Ugeskr Laeger.* 2007. Vol. 169. P. 4367-4368.
7. Amend K.L., Turnbull B., Foskett N. et al. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV // *Neurology.* 2010. Vol. 75. P. 1326-1332.
8. Anaissie E.J., Kontoyannis D.P., O'Brien S. et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine // *Ann. Intern. Med.* 1998. Vol. 129. P. 559-566.
9. Bacchu S., Fegan C., Neal J. Cerebral toxoplasmosis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 139. P. 349.
10. Barcos M., Lane W, Gomez GA, et al. An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982) // *Cancer.* 1987. Vol. 60. P. 827-37.
11. Blaes F., Tschernatsch M. Paraneoplastic neurological disorders // *Expert Rev. Neurother.* 2010. Vol. 10. P. 1559-1568.
12. Bojsen-Moller M., Nielsen J.L. CNS involvement in leukaemia. An autopsy study of 100 consecutive patients // *Acta. Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 1983. Vol. 91. P. 209-216.
13. Bosch E.P., Habermann T.M., Tefferi A. Peripheral neuropathy associated with lymphoma, leukemia and myeloproliferative disorders. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. *Peripheral Neuropathy.* 4th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2005. P. 2489-2503.
14. Bower J.H., Hammack J.E. Shannon K. et al. The neurologic complications of B-cell chronic lymphocytic leukemia // *Neurology.* 1997. Vol. 48. P. 407-412.
15. Bruce D.R., Rane N.S., Schuh A. Progressive multifocal leukoencephalopathy as the presenting feature of chronic lymphocytic leukaemia // *Br. J. Haematol.* 2014. Vol. 167(4). P. 570-571.
16. Chamberlain M.C. Leukemia and the nervous system // *Current Oncology Reports.* 2005. Vol. 7, I.1. P. 66-73.
17. Cheson B.D., Vena D.A., Foss F.M., et al. Neurotoxicity of purine analogs: a review // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 12. P. 2216-2228.
18. Counsel P., Khangure M. Myelopathy due to intrathecal chemotherapy: magnetic resonance imaging findings // *Clin. Radiol.* 2007. Vol. 62. P. 172-176.
19. Cramer S.C., Glaspy J.A., Efrid J.T. et al. Chronic lymphocytic leukemia and the central nervous system: a clinical and pathological study // *Neurology.* 1996. Vol. 46. P. 19-25.
20. Creange A., Theodorou I., Sabourin J.C. et al. Inflammatory neuromuscular disorders associated with chronic lymphoid leukemia: evidence for clonal B cells within muscle and nerve // *J. Neurol. Sci.* 1996. Vol. 137. P. 35-41.
21. De Lima M., O'Brien S., Lerner S. et al. Chronic lymphocytic leukemia in the young patient // *Semin. Oncol.* 1998. Vol. 25(1). P. 107-116.
22. De Vito N., Mui K., Jassam Y. et al. Small lymphocytic lymphoma presenting as a paraneoplastic syndrome with acute central nervous system demyelination // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2014. Vol. 14(4). P. 131-135.
23. Di Pauli F., Berger T., Walder A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating untreated chronic lymphatic leukemia: case report and review of the literature // *J. Clin. Virol.* 2014. Vol. 60(4). P. 427-427.
24. D'Souza A, Wilson J, Mukherjee S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia: a report of three cases and review of the literature // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010. Vol. 10. P. 1-9.
25. D'Souza S.L., Santiago F., D'Moura Ribeiro-Carvalho M. Leptomeningeal involvement in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a case report and review of the literature // *BMC Research Notes.* 2014. Vol. 7. P. 645.
26. Elliott M.A., Letendre L., Chin-Yang L. et al. Chronic lymphocytic leukaemia with symptomatic diffuse central nervous system infiltration responding to therapy with systemic fludarabine // *Br. J. Haematol.* 1999. Vol. 104. P. 689-694.
27. Eloraby A.M. L-asparaginase therapy with concomitant cranial venous thrombosis: can MRI help avoid stroke // *J. Egypt. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 21. P. 43-50.
28. García-Suárez J., de Miguel D., Krsnik I. et al. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies // *Am. J. Hematol.* 2005. Vol. 80. P. 271-281.
29. Getaz E.P., Miller G.J. Spinal cord involvement in chronic lymphocytic leukemia // *Cancer.* 1979. Vol. 43. P. 1858-1861.
30. Glantz M.J., Cole B.F., Glantz L.K. et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results // *Cancer.* 1998. Vol. 82. P. 733-739.
31. Gonzalez H., Bolgert F., Camporo P. et al. Progressive multifocal leukoencephalitis (PML) in three patients treated with standard dose fludarabine (FAMP) // *Hemato. Cell Ther.* 1999. Vol. 41. P. 183-186.
32. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004. Vol. 75. P. 1135-1140.
33. Hafner J., Kumar K., Mulligan S. et al. Multifocal central nervous system demyelination and Lhermitte's phenomenon secondary to combination chemotherapy for chronic lymphocytic leukaemia // *J. Neurol. Sci.* 2014. Vol. 338 (1-2). P. 218-219.
34. Hagberg H., Lannemyr O., Acosta S. et al. Successful treatment of syndrome of inappropriate antidiuretic secretion (SIADH) in 2 patients with CNS involvement of chronic lymphocytic leukaemia // *Eur. J. Haematol.* 1997. Vol. 58. P. 207-208.
35. Haider I., Cahill M. Fatal thrombocytopenia temporally related to the administration of alemtuzumab (MabCampath) for refractory CLL despite early discontinuation of therapy // *Hematology.* 2004. Vol. 9. P. 409-211.
36. Hamblin T.J. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia // *Semin. Oncol.* 2006. Vol. 33. P. 230-239.
37. Hasselbach H.C., Fickenscher H., Nölle B. et al. Atypical ocular toxoplasmosis with concomitant ocular reactivation of varicella-zoster virus and cytomegalovirus in an immunocompromised host // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2008. Vol. 225. P. 236-239.
38. Heidys G., De la Fuente A., Ona R. Long-term survival in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy after therapy with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide for chronic lymphocytic leukemia // *Exp. Hematol. Oncol.* 2015. Vol. 4. P. 8.
39. Holtzer-Goor K.M., Schaafsma M.R., Joosten R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study // *Qual Life Res.* 24.07. 2015. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11136-015-1039-y>.

40. Holzapfel C., Kellinghaus C., Lüttmann R. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in chronic lymphatic leukemia (CLL). Review of the literature and case report // *Nervenarzt*. 2002. Vol. 73. P. 543–547.
41. Honnorat J. Onconeural antibodies are essential to diagnose paraneoplastic neurological syndromes // *Acta. Neurol. Scand. Suppl.* 2006. Vol. 183. P. 64–68.
42. Hughes B.A., Kimmel D.W., Aksamit A.J. Herpes zoster-associated meningoencephalitis in patients with systemic cancer // *Mayo. Clin. Proc.* 1993. Vol. 68. P. 652–655.
43. Kang J.H., Sheu J.J., Lin H.C. Increased risk of Guillain-Barré syndrome following recent herpes zoster: a population-based study across Taiwan // *Clin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 51. P. 525–530.
44. Kelly K., Lynch K., Farrell M. et al. Intracranial small lymphocytic lymphoma // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 141. P.411.
45. Lange C.P., Brouwer R.E., Brooimans R. et al. Leptomeningeal disease in chronic lymphocytic leukemia // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007. Vol. 109. P. 896–901.
46. Laugen R.H., Carey R.M., Wills M.R. et al. Hypercalcemia associated with chronic lymphocytic leukemia // *Arch. Intern. Med.* 1979. Vol. 139. P. 1307–1309.
47. Lee S.H., Hur J., Kim Y.J. et al. Additional value of dual-energy CT to differentiate between benign and malignant mediastinal tumors: an initial experience // *Eur. J. Radiol.* 2013. Vol. 82. P. 2043–2049.
48. Lopes Da Silva R. Spectrum of Neurologic Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2012. Vol. 12, № 3. P. 164–79.
49. Lustman F., Flament-Durant J., Colle H. et al. Paraplegia due to epidural infiltration in a case of chronic lymphocytic leukemia // *J. Neurooncol.* 1988. Vol.6. P. 59–60.
50. Majumdar G. Chronic lymphocytic leukaemia with cerebral infiltration // *Leuk. Lymphoma*. 1998. Vol. 28. P. 603–605.
51. Marmont AM. Leukemic meningitis in B-cell chronic lymphocytic leukemia: resolution following intrathecal methotrexate // *Blood*. 2000. Vol. 96. P. 776–777.
52. Messori A., Fadda V., Maratea D. et al. First-line treatments for chronic lymphocytic leukaemia: interpreting efficacy data by network meta-analysis // *Ann. Hematol.* 2015. Vol. 94(6). P. 1003–1009.
53. Michalevicz R., Burstein A., Razon N. et al. Spinal epidural compression in chronic lymphocytic leukemia // *Cancer*. 1989. Vol. 64. P. 1961–1964.
54. Morrison C., Shah S., Flinn I.W. Leptomeningeal involvement in chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Pract.* 1998. Vol. 6, № 4. P. 223–228.
55. Nimubona S., Bernard M., Morice P. et al. Complications of malignancy: case 3. Chronic lymphocytic leukemia presenting with panhypopituitarism // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 274–276.
56. Nowakowski G.S., Call T.G., Morice W.G. et al. Clinical significance of monoclonal B-cells in cerebrospinal fluid // *Cytometry B Clin. Cytom.* 2005. Vol. 63. P. 23–27.
57. Reisfeld-Zadok S., Elis A., Szyper-Kravitz M. et al. Cryptococcal meningitis in chronic lymphocytic leukemia patients // *Isr. Med. Assoc. J.* 2009. Vol. 11. P. 437–439.
58. Reske-Nielsen E., Petersen J.H., Sogaard H. et al. Leukaemia of the central nervous system // *Lancet*. 1974. Vol. 1. P. 211–212.
59. Rey J., Attarian S., Disdier P. et al. Myasthenia gravis and chronic lymphocytic leukemia: a lucky association // *Rev. Med. Interne.* 2001. Vol. 22. P. 1129–1130.
60. Rye A.D., Stitson R.N., Dyer M.J. Pituitary infiltration in B-cell chronic lymphocytic Leukaemia // *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 115. P. 718.
61. Salloum E., Khan K.K., Cooper D.L. Chlorambucil-induced seizures // *Cancer*. 1997. Vol. 79. P. 1009–1013.
62. Sengupta S., Benkers T., Blitstein M. et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Complicating Newly-Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014. Vol. 14, I.4. P.11–113.
63. Singhal R.L., Corman L.C. Subacute herpes simplex virus type 1 encephalitis as an initial presentation of chronic lymphocytic leukemia and multiple sclerosis: a case report // *J. Med. Case Reports*. 2011. Vol. 5. P. 59.
64. Stagg M.P., Gumbart C.H. Chronic lymphocytic leukemic meningitis as a cause of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone // *Cancer*. 1987. Vol. 60. P. 191–192.
65. Stübgen J.P. Lymphoma-associated dysimmune polyneuropathies // *J. Neurol. Sci.* 2015. Vol. 355(1-2). P. 25–36.
66. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008.
67. Travis L.B., Curtis R.E., Hankey B.F. et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia // *J. Natl. Cancer Inst.* 1992. Vol. 84. P. 1422–1427.

REFERENCES

1. Doronin V.A., Hudoleeva O.A., Pashin L.E. et al. *Clinical Oncohematology, Fundamental Research and Practice*. 2008. № 1 (2). pp. 164-167. (in Russian, abstr. in English)
2. *Izbrannye lektsii po vnutrennim boleznyam. Bolezni organov pishchevareniya, pochek, krovi i soedinitel'noi tkani* [pod red. Mirsaevoy G.Kh., Mavzyutovoi G.A.]. Ufa: Ufa Printing Combine, 2013. pp. 254–260. (in Russian)
3. Koroleva N.V., A.B. Karpov, Takhauov P.M. et al. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2007. № 2. pp.103–109. (in Russian)
4. Chigrinova E.V., Byalik T.E., Andreeva L.Yu. et al. *Hematology and transfusiology*. 2004. № 3. pp.11–15. (in Russian, abstr. in English)

Поступила 12.08.15.