Неврологические осложнения у детей с острым лимфобластным лейкозом

Л.М. ЩУГАРЕВА*, Э.Г. БОЙЧЕНКО

Neurological complications in children with acute lymphoid leucosis

L.M. SHCHUGAREVA, E.G. BOICHENKO

Детская городская больница №1, кафедра детской неврологии и нейрохирургии медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург

Ключевые слова: *острый лимфобластный лейкоз, дети.*

Key words: *acute lymphoblastic leucosis, children.*

В детской онкологии на долю острой лейкемии (ОЛ) приходится более 30% всех опухолей у детей до 15 лет [1, 2, 8]. Более 80% всех лейкозов у детей имеет лимфоидное происхождение, что связано с особенностями иммунной системы ребенка, в частности с высокой предрасположенностью лимфоцитов в детском возрасте к спонтанным мутациям из-за большой напряженности пролиферативных процессов [16, 18, 27]. В $^{2}/_{3}$ случаев в опухолевых клетках обнаруживаются цитогенетические нарушения в виде полиплоидии, филадельфийской хромосомы и реципрокной транслокации между хромосомами [19, 29]. Вторичные аномалии клеточной дифференцировки, пролиферации или их сочетание приводят к увеличению продукции и накоплению лимфобластов в костном мозге и инфильтрации ими лимфатических узлов и паренхиматозных органов [9].

Распространенность острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) колеблется в диапазоне 3,2—4,7 на 100 000 детского населения [49]. Дети раннего дошкольного возраста составляют около 70—75% всех заболевших, причем у 1—2% детей заболевание развивается до 1 года, у 20—25% — в возрасте старше 10 лет [34, 46]. Такое возрастное распределение в какой-то мере определяется длительностью латентного периода и отражает пренатальное происхождение заболевания [38, 42].

На протяжении многих лет активно изучаются причины возникновения детской лейкемии. Рассматриваются вирусная, генетически детерминированная, токсическая, гормональная и поствакцинальная теории [2, 34, 39, 49]. Клиническая картина ОЛ очень вариабельна. До появления развернутого симптомокомплекса неврологические проявления могут доминировать, отличаясь выраженным клиническим полиморфизмом [7, 49]. Что касается осложнений, то различают осложнения, связанные с основным заболеванием, и осложнения, обусловленные лечением. Частота осложнений со стороны ЦНС при лечении ОЛ колеблется в диапазоне 5—30% в зависимости от сроков начала, интенсивности химиотерапии и применения других методов лечения [2, 24, 28, 49]. Это в полной мере относится к осложнениям со стороны ЦНС.

Осложнения со стороны ЦНС, связанные с основным заболеванием, подразделяются на цереброваскулярные нарушения (кровоизлияния, инфаркты) и проявления нарушений функции ЦНС в структуре основного заболевания — нейролейкемия (НЛ) [9, 22, 33].

Связанные с основным заболеванием осложнения со стороны ЦНС

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) встречаются в 2—18% случаев и их проявления зависят от этапа терапии. В дебюте заболевания ВЧК являются осложнением лейкостаза и тромбоцитопении, но могут развиваться и в результате диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), аспергиллеза или мукормикоза [16, 26, 27, 28]. Для нейровизуализации ВЧК используются транскраниальная ультрасонография (ТУС) и компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга [3, 5, 22, 25]. ТУС используется в качестве экспресс-метода, поскольку является достаточно мобильным, доступным и безопасным методом [3]. На этапе постановки первичного диагноза в определении причины ухудшения состояния больного с помощью ТУС быстро и эффективно выявляются ВЧК и сопутствующие ему отек вещества мозга и дислокация [3, 5]. КТ и МРТ применяются как методы верификации изменений, выявленных при ТУС [3, 4].

Современная терапия с соблюдением всех ее принципов позволяет у 90—98% больных добиться полной ремиссии; 5-летняя выживаемость у детей достигает 90% [28]. Вместе с тем у 2—10% больных возможно развитие рецидива [8, 9, 41]. При стандартном и высоком риске рецидив заболевания чаще всего происходит в костный мозг, достигая 60%; частота развития рецидивов в ЦНС не превы-

© Л.М. Щугарева, Э.Г. Бойченко, 2012

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2012;112:2:80

*e-mail: neurodoctor@mail.ru

шает 5—6%; сочетанные рецидивы составляют в среднем 10—14% [16].

Под НЛ имеют в виду инфильтрацию бластами мозговых оболочек, корешков нервов, вещества мозга [9]. К факторам риска по развитию нейролейкемии относятся генные нарушения, CD_{56}-экспрессия, первичное вовлечение в заболевание ЦНС, Т-иммунофенотип [9, 29]. Изолированным рецидивом с вовлечением ЦНС считают выявление более чем 5 клеток морфологически однозначно идентифицированных бластов в 1 мкл цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при ОМЛ — это более 10 клеток, наличие стойкой очаговой неврологической симптоматики или внутричерепная патология, обнаруживаемая при КТ и МРТ при отсутствии бластов в ЦСЖ [9, 41, 44].

В зависимости от области поражения различают НЛ с вовлечением вещества мозга, оболочек или спинномозговых и черепных нервных корешков.

Клиническая картина НЛ аналогична таковой при реактивном менингите с более частым вовлечением черепных нервов (тройничного, глазного) [8, 9, 18]. Оптическая нейропатия (одно/двусторонняя) зачастую является первым симптомом НЛ и только своевременно проведенная лазерная терапия может гарантировать сохранение зрения в этом случае [9]. Невропатия нижней ветви тройничного нерва проявляется онемением подбородка [9, 41]. Краниальная невропатия, хотя и нечасто, но может вовлекать глазодвигательный, лицевой и возвратный нервы, что имеет соответствующую неврологическую симптоматику (птоз, диплопия, парез мимических мышц или голосовых связок) [9]. Наиболее распространенными неврологическими симптомами при НЛ являются головная боль, психические нарушения (неврозы, снижение когнитивных способностей), а также судорожный синдром [9, 18]. Самым информативным методом в диагностике НЛ является люмбальная пункция с цитологическим исследованием. Поиск биохимических маркеров НЛ пока не увенчался успехом [8]. Несмотря на достаточную эффективность МРТ и КТ с контрастированием для диагностики НЛ, оба метода отличаются высокой частотой ложнонегативных показателей: 30 и 58% соответственно [8, 9].

Более редким осложнением является лейкемическая эпидуральная компрессионная миелопатия (ЛЭКМ, *англ.* ESCC), встречающаяся с частотой 1% [50]. В отличие от солидных раков, которые метастазируют в тело позвонка, ЛЭКМ развивается в паравертебральном пространстве и распространяется через межпозвонковые отверстия со вторичной компрессией спинного мозга [8]. Клинически она проявляется локальными болями, соответственно пораженному дерматому, с последующим развитием вялой нижней параплегии [28]. ЛЭКМ необходимо дифференцировать с компресионно-ишемической миелопатией, развившейся за счет эпидуральной гематомы и эпидурального липоматоза [50]. Радионуклидное исследование ликворного потока (радионуклидная вентрикулография) используется для неинвазивной оценки ликворных пространств. По данным G. Zuccoli и соавт. [50], КТ-миелография и МРТ спинного мозга более информативны в выявлении интраспинального метастазирования и эпидуральной компрессии спинного мозга, чем радионуклидная вентрикулография [50]. Хирургическое вмешательство при ЛЭКМ применяется редко в связи с быстрым регрессом спинальной компрессии при терапии, особенно системной химиотерапии [50].

Связанные с проведением терапии осложнения со стороны ЦНС

Со стороны ЦНС выделяют ранние осложнения, развивающиеся в первые 3 мес от начала химиотерапии, и поздние — после 3 мес химиотерапии [28, 32, 44]. Осложнения, связанные с химиотерапией, сходны с таковыми при трансплантации костного мозга. Последние включают в себя химический (реактивный) менингит, спонтанное внутримозговое кровоизлияние, церебральный синустромбоз, мультифокальную лейкоэнцефалопатию, задний возвратный синдром лейкоэнцефалопатии и люмбосакральную радикулопатию [8, 12, 14, 18, 25, 29, 36].

Частота развития нейротоксических реакций на фоне химиотерапии у детей колеблется в пределах 3—18%. Большей частью они обусловлены интратекальным введением триплета с высокодозным метотрексатом (МТХ) [27]. К группе риска по развитию нейротоксических реакций относятся дети старше 10 лет [28, 49]. Из их общего числа клинически выделяют манифестные (10%) и асимптомные реакции (6—7%) [29]. В зависимости от времени введения химиопрепаратов различают немедленные нейротоксические реакции (в течение первого дня после введения), ближайшие (от 1 до 10—11 дней) и отсроченные осложнения (в течение недели/месяцев после начала терапии) [17, 28]. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного противоракового союза выделяют 5 степеней тяжести побочных эффектов [20].

Одной из рассматриваемых реакций является «химический менингит», который развивается через 1—2 дня после интратекального введения триплета и проявляется головной болью, тошнотой, рвотой, свето- и звукофобией и менингиальными симптомами, которые длятся в среднем 5 дней и быстро регрессируют после введения стероидов [16, 27]. При таком менингите в ЦСЖ выявляется умеренный гистиоцитарный плеоцитоз при отрицательной полимеразной цепной реакции к инфекционным агентам и отрицательном бактериологическом посеве [15, 18, 28].

В структуре нейротоксических реакций описаны также инсультоподобные эпизоды, длящиеся 1—7 дней (средняя их продолжительность 5,5 дня) с развитием гемипарезов, дисфазии, дезориентации, головной боли, хореоатетоза, судорог [8, 20, 32]. При развитии нижней вялой параплегии и нейрогенного мочевого пузыря диагностируют токсическую миелопатию, представляющую собой острую воспалительную демиелинизацию корешков спинного мозга, что подтверждается белково-клеточной диссоциацией в ЦСЖ и накоплением контрастного вещества в области корешков при МРТ с контрастированием [25, 32].

Патогенез нейротоксических реакций продолжает активно изучаться. Ряд авторов считают, что они связаны с индуцированной химиотерапией недостаточностью фолиевой кислоты и повышением в крови уровня гомоцистеина [8, 15, 18]. На рутинной МРТ могут определяться фокусы демиелинизации или микроинсультов, что, вероятно, связано с преходящим вазоспазмом или окклюзией сосудов малого калибра, что подтверждается при визуализации у 44% пациентов [40]. На магнитно-резонансной спектроскопии иногда выявляют снижение содержания холина [40, 44].

Синдром задней возвратной энцефалопатии (СЗВЭ) — клинико-радиологический симптомокомплекс, представляющий собой сочетание острой энцефалопатии и признаков отека в корково-подкорковых областях затылочных долей. В этих случаях описано также вовлечение подкорковых ганглиев, лобных долей и ствола мозга [8, 13, 21, 44, 47]. Патогенез СЗВЭ в настоящее время до конца не изучен. Есть точка зрения [13], что он развивается в связи с нарушением ауторегуляции мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии. Клинически синдром проявляется разными симптомами, от онемения конечностей до генерализованных судорог [47]. При адекватном лечении неврологические симптомы регрессируют быстрее интраскопических изменений: снижение церебральной перфузии может сохраняться до года [22, 44, 47].

Риск развития тромбоза у больных с онкологическими заболеваниями достигает 12% [7, 12]. Патогенез тромбоэмболических событий при ОЛ сложный и многофакторный: изменяются прокоагулянтные, фибринолитические и протеолитические факторы, воспалительные цитокины активируют свертывающую систему крови [26, 45]. У больных с ОЛ протромботические факторы «суммируются» как за счет гиперлейкоцитоза, обезвоживания, септической коагулопатии, так и при использовании препаратов трансретиноевой кислоты и L-аспарагиназы [24, 26]. Частота развития коагулопатии у больных с ОЛЛ на фоне химиотерапии колеблется в пределах 1,1—7% [7, 12, 45]. Тромбоз церебрального синуса чаще возникает в верхнем сагиттальном (49,4%) и поперечном (57%) синусах [4]. Ишемические инсульты при тромбозе церебрального синуса развиваются при закрытии тромбом устьев, дренирующихся в синус поверхностных или глубоких вен мозга [6]. Для такого тромбоза характерна корковая и подкорковая локализация ишемических инсультов, которые на 2—3-й неделях заболевания претерпевают геморрагическую трансформацию [4, 45]. При переходе тромбоза на глубокие вены мозга развиваются двусторонние инфаркты подкорковых ядер и мозжечка [45]. В клинической картине при развитии тромбоза церебрального синуса наиболее частыми симптомами являются острая головная боль, судороги и локальный неврологический дефицит, соответствующий области инсульта [4, 33]. Течение тромбоза церебрального синуса может значительно различаться от случая к случаю: возможны как спонтанное разрешение заболевания — реканализация тромба, так и катастрофическое развитие внутричерепной гипертензии [6, 26]. Летальность при тромбозе церебрального синуса у детей составляет 10—14% [31]. При определении прогноза большое значение придается методам нейровизуализации: предиктором плохого прогноза является обширное поражение паренхимы мозга [31, 33]. Дополнительное использование магнитно-резонансной венографии [7, 45] облегчает верификацию тромба в синусе. Необходимо учитывать, что компьютерная томография даже при использовании контрастирования при выявлении тромбоза церебрального синуса в 10—40% может дать ложнонегативные результаты [4, 6]. Часто осложнения в рассматриваемой группе больных развиваются при стероидной терапии [8, 28, 43]. Особое внимание привлекают к себе в этом отношении кортикостероиды [35]. Наиболее частым осложнением в этих случаях является миопатия, развивающаяся у больных через 3 нед от начала приема кортикостероидов, поражающая в основном проксимальные отделы нижних конечностей [18]. Выявлено, что при миопатии страдают преимущественно быстрые мышечные волокна, что обусловливает развитие в них атрофии [8, 18]. Снижение доз или отмена кортикостероидов уменьшают выраженность проявлений миопатии с постепенным восстановлением мышечной силы через несколько месяцев [28].

Кортикостероиды широко применяются у больных после трансплантации гемопоэтических клеток для подавления реакции «трансплантат против хозяина». В литературе описано [43] поражение корешков конского хвоста в структуре этой реакции, которое быстро регрессирует на фоне применения стероидной терапии.

Самым частым видом поражения периферических нервов у лейкозных больных является сенсомоторная полинейропатия верхних и нижних конечностей, индуцированная введением винкристина [18, 28]. К начальным симптомам винкристиновой полинейропатии относят парестезии в стопах и ладонях, к которым в дальнейшем могут присоединяться мышечная слабость, обусловливающая внезапные падения [27]. Автономная винкристиновая полинейропатия развивается с частотой 5—7%. Она проявляется выраженными болями в животе с острой задержкой стула [28, 44]. На фоне введения высоких доз цитарабина описано также развитие синдрома Гийена—Барре, представляющего собой острую воспалительную демиелинизацию периферических нервов и клинически проявляющегося вялой тетраплегией и дыхательной недостаточностью [29]. Раннее снижение или отмена химиопрепаратов могут уменьшить проявления острой полинейропатии [44].

В рамках рассматриваемой проблемы важно иметь в виду, что как сам ОЛ, так и химиотерапия вызывают миело- и иммуносупрессию, что повышает риск развития оппортунистических инфекций. Выраженность и длительность фебрильной нейтропении зачастую является индикатором текущей инфекции [9]. Наиболее частыми инфекционными агентами, вызывающими инфекционное поражение ЦНС у больных с ОЛ, являются *Candida*, *Aspergillus* и *Listeria* [18, 28]. Как правило, инфекция в ЦНС распространяется гематогенным путем из первичного очага (легкие, желудочно-кишечный тракт) [8, 16, 18]. При листериозном менингите на первое место выступает гипертензионный синдром, в то время как при инвазивном кандидозе развивается диффузная энцефалопатия за счет вентрикулита и множественных церебральных абсцессов; для аспергиллеза характерен геморрагический церебральный инфаркт [8, 18]. Герпес зостер (*Herpes Zoster, HZ*) является наиболее частой причиной везикулярного высыпания в области дерматома у больных с ОЛ и встречается с частотой 3—7% [27]. При вовлечении периферических ганглиев развивается постгерпетическая невралгия, проявляющаяся пароксизмальным острым болевым синдромом. Генерализация такой герпетической инфекции возможна у 20% больных с частым вовлечением ЦНС (герпетический энцефалит, менингит, моторная невропатия конечностей) [8, 27]. Раннее применение этиотропной терапии позволяет контролировать течение заболевания и по мере улучшения состояния продолжить курс химиотерапии [18].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) представляет собой хроническую демиелинизирующую энцефалопатию с преимущественным пора-

жением олигодендроцитов [9]. Она вызывается полиомиеловирусом человека JC (названым в честь выделившего его John Cunningham [11]). ПМЛ верифицируют с помощью полимеразной цепной реакции в ЦСЖ [36]. Клинически ПМЛ проявляется полиморфной клиникой, соответствующей области поражения [11, 17]. Неуклонно прогрессирующая ПМЛ приводит к летальному исходу в течение 6 мес [11]. Использование высокоактивной антиретровирусной терапии у больных в этих случаях сдерживает прогрессирование заболевания [17], которое контролируют методами нейровизуализации (в частности, методом диффузионно-взвешенной МРТ) [17].

Лучевую терапию назначают 5—25% пациентам с высоким риском развития ОЛЛ (Т-клеточный вариант лейкоза, гиперлейкоцитоз, первичное вовлечение ЦНС или наличие определенных хромосомных перестроек [9, 27, 49]. При проведении лучевой терапии (обычно в дозе 24 Гр) могут развиться прогрессирующая постлучевая лейкоэнцефалопатия, минерализационная ангиопатия, оппортунистические инфекции (бактериальные или грибковые), некротизирующая постлучевая энцефалопатия, спонтанное внутримозговое кровоизлияние, атрофическая гидроцефалия, миелопатия, вторичные опухоли [8, 16, 18, 27, 48]. Выделяют раннюю и позднюю постлучевую энцефалопатию. Ранняя энцефалопатия развивается в первые недели (в среднем 45 дней) после окончания лучевой терапии, клинически проявляется повышенной сонливостью, фебрильной лихорадкой и морфологически представляет собой диффузную демиелинизацию [48]. Поздняя постлучевая энцефалопатия может развиваться через несколько лет после лучевой терапии. Она встречается в виде двух основных форм: минерализационной артериопатии и некротизирующей лейкоэнцефалопатии [48]. Минерализационная артериопатия представляет собой диффузную энцефалопатию с глиозом в стриарных сосудах [8]. Некротизирующая лейкоэнцефалопатия выражается сочетанием демиелинизации, астроглиоза и кальцификатов в сосудах мелкого калибра базальных ганглиев, зубчатого ядра мозжечка, таламусе и субкортикальном белом веществе [18]. Как правило, она может иметь либо стабильное, либо прогрессирующее течение [44]. Пока не разработано эффективного лечения постлучевой энцефалопатии. Имеются лишь данные о том, что ее клинические проявления уменьшаются при назначении кортикостероидов [8, 28].

Через 2—3 года после окончания лечения ОЛ у детей может выявляться лейкоэнцефалопатия с преимущественным вовлечением пирамидного тракта или мозжечка. В этих случаях отмечаются когнитивные или поведенческие нарушения и вероятен риск развития эпилепсии [1, 10, 20, 37]. Ретроспективная оценка когнитивных функций у детей через 5 лет после высокодозной ПХТ показала снижение концентрации внимания, памяти и более медленное усвоение информации [10, 20, 23]. Тяжесть лейкоэнцефалопатии соответствует обширности поражения белого вещества [30]. С помощью диффузно-тензорной МРТ изучались проводящие пути, наиболее подверженные поражению при лейкоэнцефалопатии: чаще всего изменения выявляются в переднем, верхнем и заднем трактах *corona radiata* и верхнем продольном пучке, которые связаны с когнитивными функциями [20, 30]. В настоящее время самым чувствительным в выявлении отдаленных последствий химиотерапии признается метод магнитно-резонансной спектроскопии [9, 16, 25].

Обобщая приведенные данные, можно констатировать, что возможное развитие рецидивов и отсроченных осложнений со стороны ЦНС определяет необходимость в неврологическом наблюдении детей с ОЛ в течение 5 лет после окончания терапии с обеспечением частоты обследования не реже 1 раза в 6 мес [27, 37].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вильчевская Е.В.* Поздние осложнения профилактики нейролейкемии для нервной системы детей с острым лимфобластным лейкозом. Укр ж гематол трансфузіол 2002; 4: 25—29.
2. *Зильбер Л.А.* Об изучении этиологии и иммунологии опухолей. Вопросы онкологии 2005; 51: 2: 148—153.
3. *Иова А.С., Гармашов Ю.А.* Национальный медицинский проект и перспективы портативных технологий (сообщение 1: аспекты нейровизуализации). Материалы IV съезда нейрохирургов России. М 2006; 505.
4. *Чучин М.Ю., Ушакова Л.В.* Тромбоз церебральных синусов отогенной природы в практике детского невролога. Педиатрия 2009; 88: 6: 55—60.
5. *Шапарюк С.И.* Клиническое значение транскраниальной ультрасонографии в диагностике структурных внутричерепных изменений у взрослых: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2008; 25.
6. *Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Storti S., Mariani G., de Gaetano G., Donati M.B.* Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood 2006; 108: 2216—2222.
7. *Castelli R., Ferrari B., Cortelezzi A., Guariglia A.* Thromboembolic Complications in Malignant Haematological Disorders. Curr Vasc Pharmacol 2010; 8: 4: 482—494.
8. *Chamberlain M.C.* Leukemia and the nervous system. Medicine Current Oncology Reports. Cancer Neurology In Clinical Practice 2008; VII: 555—565.
9. *Chamberlain M.C.* Neoplastic meningitis. Oncologist 2008; 13: 9: 967—977.
10. *Ficek K., Blamek S., Syguła D., Miszczyk L., Sońta-Jakimczyk D., Tarnawski R.* Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy. Acta Neurochir 2010; Suppl: 106: 195—107.
11. *Hernández B., Dronda F., Moreno S.* Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Expert Opin Pharmacother 2009; 10: 3: 403—416.
12. *Horowitz N., Brenner B.* Thrombophilia and cancer. Pathophysiol Haemost Thromb 2008; 36: 3—4: 131—136.
13. *Ishimori M.L., Pressman B.D., Wallace D.J., Weisman M.H.* Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE Lupus 2007; 16: 6: 436—443.
14. *Kamble R.T., Chang C.-C., Sanchez S.* Central nervous system graft-versus-host disease: report of two cases and literature review. Bone Marrow Transplantation 2007; 39: 49—52.
15. *Küker W., Bader P., Herrlinger U., Heckl S., Nägele T.* Transient encephalopathy after intrathekal methotrexate chemotherapy: diffusion-weighted MRI. Journal of Neuro-Oncology 2005; 73: 1: 47—49.
16. *Kun L.E.* Leukemias in children. Pediatric Radiation Oncology 2007; 15—39.
17. *Kuroda Y., Kosugi M.* Clinical characteristics, diagnostic criteria and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. Article in Japanese. Nippon Rinsho 2007; 65: 8: 1501—1505.
18. *Laningham F.H., Kun L.E., Wilburn R.E. et al.* Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. Neuroradiology 2007; 49: 11: 873—888.
19. *Mandrell B.N.* The genetic profile and monitoring of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. J Pediatr Nurs 2009; 24: 3: 173—178.
20. *Mennes M., Stiers P., Vandenbussche E., Vercruysse G., Uyttebroeck A., De Meyer G.* Attention and information processing in survivors of childhood

acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. Pediatr Blood Cancer 2005; 44: 5: 478—486.

21. *Morris E.B., Laningham F.H., Sandlund J.T., Khan R.B.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 152—159.
22. *Newton H.B., Jolesz F.A.* Handbook of neuro-oncology neuroimaging: Elsevier Science & Technology Books 2007; 648.
23. *Phipps S., Rai S.N., Leung W.H., Lensing S., Dunavant M.* Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. J Clin Oncol 2008; 26: 12: 2027—2033.
24. *Piatkowska-Jakubas B., Krawczyk-Kuliś M., Giebel S. et al.* Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. Pol Arch Med Wewn 2008; 118: 11: 664—669.
25. *Porto L., Kieslich M., Schwabe D., Zanella F.E., Lanfermann H.* Central nervous system imaging in childhood leukaemia. Eur J Cancer 2004; 40: 14: 2082—2090.
26. *Priest J.R., Ramsay N.K., Latchaw R.E.* Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia Cancer Journal for Clinicians 2006; Issue 7: 1548—1554.
27. *Pui C.H., Campana D., Pei D., Bowman W.P., Sandlund J.T. et al.* Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med 2009; 360: 26: 2730—2741.
28. *Pui C.H., Evans W.E.* Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006; 354: 166—178.
29. *Ravandi F., Cortes J., Estrov Z. et al.* CD56 expression predicts occurrence of CNS disease in acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res 2002; 26: 643—649.
30. *Reddick W.E., Laningham F.H., Glass J.O., Pui C.H., Reddick W.E., Laningham F.H., Glass J.O., Pui C.H.* Quantitative morphologic evaluation of magnetic resonance imaging during and after treatment of childhood leukemia. Neuroradiology 2007; 49: 11: 889—904.
31. *Sagduyu A., Sirin H., Mulayim S., Bademkiran F., Yunten N., Kitis O., Calli C., Dalbasti T., Kumral E.* Cerebral cortical and deep venous thrombosis without sinus thrombosis: clinical MRI correlates. Acta Neurol Scand 2006; 114: 4: 254—260.
32. *Sandovala C., Kutschera M., Jayabosea S., Tennerb M.* Neurotoxicity of Intrathecal Methotrexate: MR Imaging Findings. American J Neuroradiol 2003; 24: 1887—1890.
33. *Santoro N., Giordano P., Del Vecchio G.C., Guido G., Rizzari C., Varotto S., Masera G., De Mattia D.* Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27: 3: 153—157.
34. *Schmiegelow K., Vestergaard T., Nielsen S.M., Hjalgrim H.* Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. Leukemia 2008; 12: 2137—2141.
35. *Skórzewska A., Bidziński A., Hamed A., Lehner M., Turzyńska D., Sobolewska A., Walkowiak J., Płaźnik A.* Changes in hippocampal amino acid concentrations after chronic administration of corticosterone. Pharmacol Rep 2007; 59: 6: 763—772.
36. *Shah R., Bag A.K., Chapman P.R., Curé J.K.* Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. Clin Radiol 2010; 65: 6: 431—439.
37. *Skoczeń S., Balwierz W., Kroczka S., Bańdo B., Kaciński M.* Late neurological complications after termination of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children Przegl Lek 2004; 61: Suppl 2: 76—80.
38. *Skórzewska A., Bidziński A., Hamed A., Lehner M., Turzyńska D., Sobolewska A., Walkowiak J., Płaźnik A.* Changes in hippocampal amino acid concentrations after chronic administration of corticosterone. Pharmacol Rep 2007; 59: 6: 763—772.
39. *Stanulla M., Schaffeler E., Arens S., Rathmann A. et al.* $GSTP_1$ and MDR_1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol 2005; 81: 1: 39—44.
40. *Steffen-Smith E.A., Wolters P.L., Albert P.S. et al.* Detection and characterization of neurotoxicity in cancer patients using proton MR spectroscopy. Childs Nerv Syst 2008; 24: 7: 807—813.
41. *Surapaneni U.R., Cortes J.E., Thomas D. et al.* Central Nervous System Relapse in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. The best summary of outcome in adult patients with leukemic meningitis treated at a single institution. Cancer 2002; 94: 3: 773—780.
42. *Taub J.W., Ge Y.* The prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2004; 45: 1: 19—25.
43. *Terrettaz M., Verholen F., Passweg J.* Steroid-responsive cauda equina syndrome associated with GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2008; 41: 315—316.
44. *Ulu E.M., Töre H.G., Bayrak A., Güngör D., Coşkun M.* MRI of central nervous system abnormalities in childhood leukemia. Diagn Interv Radiol 2009; 15: 2: 86—92.
45. *Unal S., Varan A., Yalcin B., Büyükpamukcu M., Gürgey A.* Evaluation of thrombotic children with malignancy. Ann Hematol 2005; 84: 6: 395—399.
46. *von der Weid N.X.* Adult life after surviving lymphoma in childhood. Support Care Cancer 2008; 16: 4: 339—345.
47. *Won S.C., Kwon S.Y., Han J.W., Choi S.Y., Lyu C.J.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood with hematologic/oncologic diseases. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31: 7: 505—508.
48. *Wong C.S., Van der Kogel A.J.* Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. Mol Interv 2004; 4: 5: 273—284.
49. *Yeoh E.J., Ross M.E., Shurtleff S.A., Williams W.K. et al.* Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. Cancer Cell 2002; 1: 2: 133—143.
50. *Zuccoli G., Pipitone N., De Carli N., Vecchia L., Bartoletti S.C.* Acute spinal cord compression due to epidural lipomatosis complicated by an abscess: magnetic resonance and pathology findings. Eur Spine J 2010; 19: Suppl 2: 216—219.