

Нервно-мышечные расстройства при терапии острых лейкозов и лимфом (обзор литературы)

Е.А. Политова^{1,2}, Н.Н. Заваденко², А.Г. Румянцев¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва;

²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контакты: Екатерина Алексеевна Политова nervine-polite@mail.ru

В статье представлены различные патогенетические механизмы развития нервно-мышечных осложнений, варианты их клинической картины, методы диагностики, прогноза и принципы терапии. Обзор структурирован по уровням поражения нервной системы, с включением различных нозологических форм. Подробно рассмотрены заболевания спинного мозга, периферических нервов и сплетений, нервно-мышечного синапса и мышц как результат воздействия химиопрепаратов и лучевой терапии. Подчеркнута системность действия компонентов программной терапии на периферическую нервную систему, различные отделы которой могут быть одновременно вовлечены в патологический процесс.

Ключевые слова: химиотерапия, нервно-мышечные осложнения, миопатия, химиоиндуцированная периферическая нейропатия, миопатия

Neuromuscular disorders in acute leukemia and lymphoma treatment

E.A. Politova^{1,2}, N.N. Zavadenko², A.G. Rumyantsev¹

¹Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Different mechanisms of neuromuscular complications, their clinical presentation, methods of diagnosis, prognosis and treatment options are presented. The material is presented according to the level of nervous system damage, with inclusion of different clinical entities. Authors reviewed a wide range of disease — disease of the spinal cord, peripheral nerves and plexus, neuromuscular junction and muscle — as a result of chemotherapy and radiation therapy. Systemic effects of drugs on peripheral nervous system, various departments of which can be simultaneously involved in the pathological process, were also highlighted.

Key words: chemotherapy, neuromuscular complications, myopathy, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, myopathy

Введение

Программные режимы терапии острых лейкозов и лимфом, сочетающие блоки высокодозных химиопрепаратов и лучевую терапию, в ряде случаев могут приводить к нервно-мышечным осложнениям — поражению спинного мозга, периферической нервной системы, синаптического аппарата и мышц. Тяжесть этих осложнений зависит от вида препарата, его разовой и кумулятивной дозы, длительности терапии, комбинации химиопрепаратов между собой и с лучевой терапией, наличия предшествующих неврологических расстройств. Предрасполагающими факторами к развитию нервно-мышечных расстройств являются соматическая и эндокринная патологии, дефекты иммунитета, дефицит нутриентов и витаминов, ряд наследственных факторов. Большинство нервно-мышечных нарушений умеренно выражены и обратимы после отмены препарата. Реже могут возникать тяжелые поражения со стойким неврологическим дефицитом. Клиническая картина может раз-

виваться в сроки от нескольких часов от начала терапии до нескольких лет после ее окончания.

Основными видами нервно-мышечных расстройств являются миелопатии, радикулопатии, нейропатии, поражение нервно-мышечного синапса и мышц.

Миелопатии

Поражение спинного мозга или миелопатия, как осложнение лучевой и химиотерапии при гемобластозах встречается редко. Миелопатии чаще всего вызывают антимаболиты, особенно метотрексат и цитарабин при интратекальном введении. Риск развития миелопатии увеличивается при многократном введении высоких доз препаратов, наличии в анамнезе краиниоспинального облучения, сочетания препаратов с флударабином [1]. Очень редко симптомы поражения спинного мозга развиваются при внутривенном введении препаратов. Клиника обычно дебютирует после 5-го введения, в единичных случаях после первого-второго [2]. Миелопатия может быть представлена тран-

зиторной формой, протекающей по типу фуникулярного миелоза, поперечным поражением спинного мозга, в единичных случаях — некротизирующей миелопатией. Самая частая форма — восходящая миелопатия с развитием прогрессирующих вплоть до плегии восходящих пара- и тетрапарезов, нарушением функции тазовых органов и сенсорным дефицитом. При острых лимфобластных лейкозах и неходжкинских лимфомах чаще встречается именно эта форма миелопатии [1, 3]. Чаще всего миелопатия имеет острое или подострое течение. Тяжесть симптомов варьирует от умеренных нарушений, обратимых в течение суток, до тяжелых, при которых неврологическая симптоматика может сохраняться месяцами, годами или на всю жизнь. Смертельный исход возможен при распространении поражения на центры продолговатого мозга или вследствие паралича диафрагмальных мышц. Наиболее часто фатальные случаи возникают вследствие инфекционных осложнений, часто развивающихся у тяжело инвалидизированных пациентов.

В патогенезе миелопатии играют роль несколько факторов. При транзиторной миелопатии развитие симптомов связано с изменением осмолярности ликвора, раздражающим или токсическим действием химиотерапии. Метотрексат истощает запасы фолиевой кислоты, индуцирует свободнорадикальные процессы, нарушает обмен нейротрансмиттеров, вызывает спазм мелких сосудов спинного мозга. Цитарабин вызывает демиелинизацию задних и боковых столбов и апоптоз мотонейронов передних рогов, что подтверждено экспериментальными данными [4]. При аутопсии выявляются микрососудистые нарушения, демиелинизация и дегенерация аксонов, микровакуолизация серого и белого вещества, «пенистые» макрофаги, наполненные жиром [5]. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в T2-режиме в случае диффузного поражения отмечается гиперинтенсивный сигнал от боковых и/или задних столбов, отек спинного мозга [6]. В ряде случаев зона поражения ограничивается несколькими сегментами, чаще в грудном отделе. Накопление контраста избирательно. При измерении соматосенсорных вызванных потенциалов отмечается удлинение времени прохождения импульса. В ликворе часто повышен основной белок миелина (ОБМ) и олигоклональный иммуноглобулин G [1].

Среди других химиотерапевтических препаратов поражение спинного мозга могут вызывать кладрибин, неларабин и флударабин. Миелопатии описаны при интратекальном введении тиотепы, доксорубицина, даунорубицина, винкристина, винорельбина, митоксантрона, внутривенном введении третиноина и митоксантрона. Кармустин в сочетании с цисплатином может привести к развитию миелопатии преимущественно ишемического генеза с тромбозом и некрозом сосудов спинного мозга. Иммуноопосредованные миелопатии могут вызвать алемтузумаб, интерферон α

(ИФН- α), ингибиторы фактора некроза опухолей α (ФНО- α) (этанерцепт) [7].

Для лечения миелопатии в ряде случаев применяются гормоны [8]. Улучшение состояния пациентов описано при использовании лейковорина, цианокобаламина, метионина и S-метионина [9].

Лучевая миелопатия встречается, по разным данным, с частотой 1–15 %. Риск лучевой миелопатии увеличивается при высоких дозах облучения. Наиболее чувствительно к облучению белое вещество спинного мозга. В патогенезе миелопатии играют роль аксональная дегенерация, демиелинизация, некроз мелких сосудов спинного мозга, в ряде случаев — некротические изменения самого вещества спинного мозга [10].

Выделяют 3 вида лучевой миелопатии. Транзиторная подострая миелопатия встречается в 3,6–15 % случаев. Симптомы развиваются через 1–30 мес (в среднем через 4–6 мес) после облучения. Клинически транзиторная миелопатия проявляется симптомом Лермитта — ощущением прохождения электрического тока по позвоночнику при наклонах головы, могут отмечаться чувствительные нарушения по проводниковому типу. В основе этого вида миелопатии лежит транзиторная демиелинизация задних столбов спинного мозга. Симптомы самостоятельно регрессируют в течение 1–9 мес [11].

Отсроченная прогрессирующая миелопатия встречается реже. Латентный период перед развитием неврологической симптоматики в среднем составляет 12–28 мес, у детей — 7–9 мес [12]. В клинике отмечаются нарушения чувствительности, дисфункция сфинктеров, парезы конечностей. Описан тип поражения в виде синдрома Броун-Секара. Миелопатия прогрессирует в течение нескольких месяцев и редко разрешается самостоятельно. Причины смерти при отсроченной лучевой миелопатии такие же, как и при токсическом поражении.

Самый редкий вид лучевой миелопатии — селективное поражение мотонейронов передних рогов спинного мозга. Чаще вовлекаются мотонейроны пояснично-крестцовой области, а также двигательные корешки и проксимальные отделы нервов. После латентного периода от 4 мес до 14 лет [13] постепенно развивается симметричная слабость нижних конечностей с атрофией проксимальных отделов, арефлексией, фасцикуляциями мышц. Чувствительные нарушения и дисфункция сфинктеров не характерны. По данным электромиографии определяются признаки денервации. Стабилизация состояния может происходить через несколько месяцев, но симптомы необратимы [11].

МРТ при транзиторной миелопатии малоинформативна. В случае отсроченной миелопатии выявляется гиперинтенсивный сигнал в T2-режиме, как правило, ограниченный одним сегментом. При контрастном усилении отмечается накопление контраста либо про-

дольно, либо в виде кольца. Изредка имеется несоответствие между клинической картиной и локализацией процесса по данным МРТ. При исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) может отмечаться нарушение проведения по спинному мозгу. В ликворе может наблюдаться повышение уровня белка и ОБМ [12]. Терапия лучевой миелопатии посимптомная. Имеются единичные данные об успешном применении кортикостероидов, гипербарической оксигенации, антагонистов эндотелиального фактора роста (бевацизумаб), антикоагулянтов [14].

Поражение периферической нервной системы

Поражение периферической нервной системы при лечении гемобластозов представлено радикулопатиями, поражением чувствительных ганглиев и нейропатиями. Нейропатии, в свою очередь, подразделяются на плексопатии, мононейропатии, множественные мононейропатии и полинейропатии. Клиника нейропатий, развивающихся преимущественно вследствие дегенеративных процессов, сходна с невритами, возникающими в результате воспаления нерва. Подтверждением воспалительного процесса служит обнаружение лимфоцитарных инфильтратов в структуре нерва или питающих его сосудов.

Радикулопатии (повреждение корешков) могут развиваться при интратекальном введении метотрексата и цитарабина, чаще всего параллельно с миелопатией. Очень редко при применении метотрексата возникает изолированная подострая моторная пояснично-крестцовая полирадикулопатия с нижним парапарезом [15]. В единичных случаях радикулопатии вызывает митоксантрон. Синдром конского хвоста (радикулопатия L3-S5) описан при применении метотрексата, цитарабина, флударабина и неларабина [16]. Лучевая пояснично-крестцовая радикулопатия может быть вызвана непосредственно самим облучением, а также развиваться на фоне компрессии корешков образовавшимися каверномами [17]. В ряде случаев при лечении эффективны кортикостероиды и варфарин [18].

Плексопатии (поражение нервных сплетений) могут возникать при применении высоких доз цитарабина, интерлейкина 2 (ИЛ-2) и ИФН-α [7].

Лучевые плексопатии развиваются в 1–2 % на сроках от 1–2 мес до 1–4 лет после облучения. Они вызваны как прямым вазо- и нейротоксическим действием излучения, так и фиброзом прилежащей к нервам соединительной ткани [19]. Чаще встречается моторно-сенсорная плечевая плексопатия, характеризующаяся преимущественно гипорефлексией, чувствительными нарушениями и выраженным болевым синдромом. Для более редкой пояснично-крестцовой плексопатии больше характерна слабость нижних конечностей. При обоих видах плексопатий описаны миокимические подергивания мышц и болезненные мышечные спазмы. В тяжелых случаях развиваются вялые парезы

и параличи конечностей. При электронейромиографии (ЭНМГ) определяются блоки проведения в проксимальных отделах и выпадение F-волн. Плексопатии имеют медленно прогрессирующее течение с развитием стойкого неврологического дефицита. Для лечения плексопатий применяются анальгетики и противосудорожные препараты, а также антикоагулянты, стероиды и антиоксиданты, гипербарическая оксигенация и электростимуляция [19, 20]. Для уменьшения фиброобразования используются пентоксифиллин и токоферол [21]. В тяжелых случаях проводится хирургическая декомпрессия нервных стволов.

Мононейропатии и невриты. Поскольку химиопрепараты обладают системным токсическим действием, они крайне редко вызывают поражение одного нерва. По данным литературы описана рецидивирующая мононейропатия малоберцового нерва при применении винкристина [22], нейропатия бедренного и запирательного нервов при применении ИФН-α [23] и компрессионная нейропатия из-за отека, вызванного ИЛ-2 [7]. Множественный мононеврит большеберцовых и малоберцовых нервов с поражением локтевого нерва развивался при применении ритуксимаба (Мабтеры) у пациентки с парапротеинемией, что, возможно, было связано с усилением накопления иммуноглобулина G в мелких сосудах нервов [24].

Полинейропатии. Химиоиндуцированная периферическая нейропатия или полинейропатия (ХИПН; Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, CIPN) — диффузное поражение нервных волокон периферических нервов при применении химиотерапевтического препарата — наиболее частое осложнение со стороны периферической нервной системы при лечении острых лейкозов и лимфом [25]. В русскоязычной литературе чаще применяется термин «токсическая полинейропатия» [26]. С учетом электрофизиологических методов частота ХИПН составляет 30–40 % [27]. Наиболее часто полинейропатии развиваются при применении винкаалкалоидов, препаратов платины, бортезомиба, реже — этопозиды, пуриновых аналогов и ингибиторов кальцинейрина [27, 28]. Большинство полинейропатий имеют прямой дозозависимый эффект и возникают после 1–3 циклов препарата [28], в отдельных случаях — через несколько месяцев или лет. Кумулятивная доза для цисплатина составляет 300–400 мг/м², карбоплатина — 300–400 мг/м², оксалиплатина — 800 мг/м², винкристина — 5–15 мг/м², бортезомиба — 1–1,3 мг/м² [28].

В большинстве случаев ХИПН проявляется сенсорными нарушениями, представленными гипестезией, онемением и парестезиями дистальных отделов конечностей, может отмечаться болевой синдром. Для полинейропатий, вызванных цисплатином, характерен симптом Лермитта. В ряде случаев нарушается глубокая чувствительность, угнетаются сухожильные рефлексы. Двигательные нарушения представлены

снижением мышечной силы в конечностях, в тяжелых случаях могут развиваться парезы или даже параличи, чаще в стопах. Для таких препаратов, как кладрибин, характерно преимущественно проксимальное поражение с развитием мышечной слабости в мускулатуре бедер.

ЭНМГ позволяет уточнить характер и степень поражения. Наиболее часто отмечаются признаки аксо-

нального повреждения чувствительных волокон в виде снижения амплитуды сенсорного ответа и/или М-ответа при поражении моторных волокон. При увеличении дозы препаратов может присоединяться демиелинизирующее поражение волокон, проявляющееся снижением скорости проведения импульса по нервам, увеличением длительности и латентности М-ответа. В табл. 1 представлена характеристика химиоиндуци-

Таблица 1. Характеристика ХИПН (начало)

Препарат	Частота	Вид полинейропатии	ЭНМГ-признаки
Циклофосфамид	Редко	Сенсомоторная	Аксональная
Ифосфамид	5 %	Сенсомоторная	Аксональная
Хлорамбуцил	Редко	Сенсомоторная	Аксональная
Треосульфат	32 %	Сенсорная	Аксональная
Цисплатин	Более 50 %	Сенсорная, реже сенсомоторная*	Аксональная, редко — аксонально-демиелинизирующая
Карбоплатин	4–6 %	Сенсорная	Аксональная, редко — аксонально-демиелинизирующая
Оксалиплатин	Более 70 %	Сенсорная, крайне редко — сенсомоторная*	Аксональная
Прокарбазин	10–20 %	Сенсорная, в единичных случаях — сенсомоторная*	Аксональная
Флударабин	1–10 %	Сенсомоторная	Аксонально-демиелинизирующая
Неларабин	12–21 %	Сенсомоторная	Аксональная, реже — аксонально-демиелинизирующая
Кладрибин	?	Сенсорная, редко сенсомоторная*	Аксональная, при высоких дозах — аксонально-демиелинизирующая
Цитарабин	4 %	Сенсорная, реже — сенсомоторная*	Аксонально-демиелинизирующая
Клофарабин	?	Сенсорная	Аксональная
Гемцитабин	10 %	Сенсорная	Аксональная
Бендамустин	?	Сенсорная	Аксональная
Доксорубицин	Редко	Сенсорная, при сочетании с цисплатином — сенсомоторные	Аксональная
Идарубицин	?	Сенсомоторная, в сочетании с флударабином, цитарабином	Аксональная
Блеомицин	?	Сенсорная, в сочетании с цисплатином и винкристином	Аксональная
Винкристин	От 43 до 100 %	Сенсорная, реже — сенсомоторная*	Аксональная, крайне редко — аксонально-демиелинизирующая ¹ . Демиелинизирующая при развитии синдрома Гийена—Барре (СГБ) и болезни Шарко—Мари—Тута 1А
Винорельбин	От 6 до 29 %	Сенсорная, реже — сенсомоторная*	Аксональная
Топотекан	7 %	Сенсорная	Аксональная
Этопозид	1–10 %	Сенсорная	Аксональная, очень редко — аксонально-демиелинизирующая
Иматиниб	Единично	Сенсомоторная	Аксональная
Бортезомиб ²	От 30 до 45 %	Сенсорная, реже — сенсомоторная*	Аксональная, реже — аксонально-демиелинизирующая*
Сорафениб	13 %	Сенсорная	Аксональная

Таблица 1. Характеристика ХИПН (окончание)

Препарат	Частота	Вид полинейропатии	ЭНМГ-признаки
Такролимус	Сенсорные в 20–40 %	Сенсорная, сенсомоторная*, моторная*	Аксональная, реже — аксонально-демиелинизирующая
Циклоспорин	?	Сенсорная, редко — сенсомоторная*	Аксональная, реже — аксонально-демиелинизирующая

Примечание. * — при высоких дозах препарата; ? — частота не установлена; ¹ — в опытах доказано, что винкристин может поражать шванновские клетки и миелиновую оболочку, а также вызывать «псевдоаксональный» вариант нейропатии с «врастанием» отростков шванновских клеток внутрь аксона с разделением его на отдельные «отсеки» [31]. Экспериментально зафиксировано вовлечение в патологический процесс перехватов Ранвье с их последующей дегенерацией [32]. При биопсии нервов у человека отмечалась сегментарная демиелинизация предположительно вторичного генеза; ² — частота полинейропатий вызванных бортезомибом, установлена при множественной миеломе.

рованной периферической нейропатии. В случае затруднений в диагностике может потребоваться биопсия кожи или нерва, определенную ценность может иметь измерение фактора роста нервов [29].

Основными патогенетическими механизмами ХИПН являются нарушение аксонального транспорта (винкаалкалоиды), аккумуляция тяжелых металлов в спинномозговых ганглиях, спинномозговых корешках и нервах (цисплатин, бортезомиб), повреждение невралных натриевых каналов нерва (оксалиплатин), оксидативный стресс (препараты платины, этопозид, бортезомиб, ингибиторы кальцинейрина), нарушение обмена нейротрофных факторов, прямой нейротоксический эффект, воспалительные и аутоиммунные процессы, васкулопатии [28]. Повреждение миелиновой оболочки может происходить ввиду непосредственного токсического действия химиопрепаратов, вторично по отношению к аксонопатии, вследствие аутоиммунного поражения и дисбаланса между демиелинизирующими и репаративными процессами [30].

Большинство полинейропатий проходят после отмены химиотерапевтического средства, в редких случаях симптомы могут сохраняться до полугода и более. У препаратов платины имеется феномен «последствия», заключающийся в нарастании симптомов даже после их отмены. Двигательные нарушения и изменения на ЭНМГ у пациентов, получающих винкристин, зафиксированы через 10 лет после окончания терапии [33].

Для оценки тяжести ХИПН используются различные шкалы (WHO, ECOG, Ajani, NCIC–CTC, NCI–CTAE, TNS), оценивающие чувствительные нарушения, рефлексы, выраженность мышечной слабости, данные ЭНМГ, автономные симптомы, активность и качество жизни человека [28].

Эффективная терапия ХИПН остается дискуссионной. Используются инфузии кальция и магния, глутамин, глутатион, альфа-липоевая кислота, L-карнитин, антиоксиданты, эффективность которых установлена лишь в отдельных случаях, а также противосудорожные препараты, антидепрессанты и опиоидные анальгетики для купирования болевого синдрома [27, 28]. При лечении винкристиновой полинейропатии в двойном слепом рандомизированном исследовании доказана эффектив-

ность глутаминовой кислоты [34], имеются сообщения об успешном приеме пиридоистигмина и пиридоксина [35]. Наиболее эффективным методом лечения ХИПН остается снижение дозы препарата или его отмена.

Помимо ХИПН в редких случаях могут развиваться аутоиммунные полинейропатии (табл. 2) в виде различных форм СГБ, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) и мультифокальной моторной нейропатии (ММН).

Некоторые цитостатики и иммуносупрессанты вызывают нарушение регуляции иммунных процессов в виде снижения числа Т-клеток (пуриновые аналоги, алемтузумаб, ингибиторы кальцинейрина), активации CD4⁺ лимфоцитов (этанерцепт), нарушения транскрипции генов *MHC–I* (ИФН-α), образование антител к фрагментам лизированных злокачественных клеток (этанерцепт), продукции провоспалительных цитокинов (ИФН-α, ингибиторы ФНО-α). Запускать аутоиммунный процесс могут сопутствующие иммунодефициту инфекционные агенты. Винкристин, по видимому, служит триггером аутоиммунных полинейропатий на фоне нарушения регуляции супрессорных и аутореактивных Т-клеток на фоне основного заболевания.

Аутоиммунные полинейропатии развиваются в течение нескольких недель или месяцев, чаще через 3–8 мес от начала лечения. В редких случаях описан дебют симптомов на 1–2-е сутки, редко — в течение нескольких суток. Чаще развиваются преимущественно тяжелые мотосенсорные полирадикулонейропатии с развитием восходящих парезов, поражением краниальных нервов, автономной дисфункцией и тазовыми нарушениями. При вовлечении диафрагмальных мышц возможен летальный исход. Для лечения демиелинизирующих полинейропатий используются внутривенные иммуноглобулины, плазмаферез, гормоны и цитостатики [36, 37].

Поражение нервно-мышечного синапса

Поражение нервно-мышечного синапса при применении химиопрепаратов встречается редко и представлено миастенией и миастеническим синдромом Ламберта–Итона. В единичных случаях описано развитие миастении при применении бусульфана, флударабина, сочетания цисплатина с этопозидом, циклофосфами-

Таблица 2. Препараты, вызывающие аутоиммунные полинейропатии

	СГБ	ХВДП	ММН
Пуриновые аналоги (цитарабин, неларабин, флударабин, кладрибин)	(+)		
Винкристин	+		
Алемтузумаб	(+)		
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в сочетании с цитостатиками	(+)		
Ингибиторы ФНО- α^1	+	++	+
ИФН- α^2	(+)	(+)	
Ингибиторы кальцинейрина	+	+	
Сиролимус		(+)	

Примечание. (+) — единичные случаи; + — очень редко; ++ — редко; ^{1,2} — демиелинизирующие поражения нервной системы, вызванные ингибиторами ФНО- α , описаны при системных заболеваниях. Нервно-мышечные поражения при применении ИФН- α чаще встречаются при гепатитах С.

дом и доксорубицином, чаще — при применении ФНО- α , ИФН- α , ИЛ-2, ингибиторов кальцинейрина и микофенолата мофетила (СеллСепт), особенно у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» [7, 38]. Миастенический синдром описан при сочетании цисплатина с циклофосфамидом. В некоторых исследованиях выявлено, что преднизолон оказывает облегчающее пресинаптическое и блокирующее постсинаптическое действие на нервно-мышечный синапс, способствуя спонтанному высвобождению ацетилхолина в межсинаптическую щель и блокируя рецепторы ацетилхолина постсинаптической мембраны, что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи и обострению миастении [39].

Поражение мышц

Мышечные нарушения встречаются реже невралгических. Они представлены различными видами миопатий, рабдомиолизом, миалгиями, мышечной слабостью, мышечными спазмами и крампи. Очень редко могут развиваться воспалительные поражения мышц, склеротические постлучевые изменения в мышцах и феномен «лучевого отклика».

По современным понятиям **миопатии** представляют собой поражение мышцы, клинически представленное мышечной слабостью. В то же время синдром мышечной слабости может быть как проявлением мышечной патологии, так и следствием метаболических и эндокринных расстройств, а также возникать вторично по отношению к невралгическому поражению ввиду денервационного процесса. В той или иной степени мышечная слабость встречается при применении практически всех химиопрепаратов. Ее патогенез связан с нарушением синтеза белка (сорафениб), дегенеративными изменениями в миоцитах и нарушением окислительного фосфорилирования в миоцитах, ведущим к их протеолизу (доксорубицин), митохондриальной дисфункцией (ингибиторы кальцинейрина),

катаболическими процессами [40, 41]. В развитии мышечной слабости, вызванной винкристином, преимущественную роль играют невральные факторы.

В основе патогенеза миопатий лежат непосредственное повреждение или атрофия мышечных волокон, митохондриальная дисфункция, васкулопатии, нарушение синтеза белка. Структурные миопатии, связанные с накоплением определенных веществ в мышце, дегенеративными процессами или митохондриальной дисфункцией, в единичных случаях могут развиваться в отдаленном периоде при применении таких препаратов, как доксорубицин (миопатия вакуольного типа) и циклоспорин (митохондриальная миопатия, миопатия с рваными красными волокнами) [42]. ИФН- α и СеллСепт могут вызывать проксимальную миопатию. При применении винкаалкалоидов в редких случаях развивается миопатия с поражением проксимальных отделов конечностей с поражением ретикулярной системы миоцитов [43], а также дистальная миопатия с нарушением мелкой моторики кистей. Однократно описана некротизирующая миопатия, вызванная винкристином.

Отдельно выделяют хроническую стероидную миопатию, развивающуюся более чем в 50 % случаев при длительном применении фторированных глюкокортикоидов, обладающих выраженным катаболическим действием. Для стероидной миопатии характерно преимущественное вовлечение мышц проксимальных отделов конечностей, тазового и плечевого поясов. ЭНМГ-картина характеризуется снижением амплитуды М-ответа. При биопсии мышц обнаруживается атрофия волокон IIb типа. После отмены гормонов регресс симптомов отмечается в течение 1–4 мес [44].

Рабдомиолиз в единичных случаях развивается при применении циклофосфамида, неларабина, винбластина, иматиниба, бортезомиба, Г-КСФ, ИФН- α и его комбинации с ИЛ-2, винбластином, дакарбазином и цисплатином; чаще — при применении цитара-

бина, сиролимуса, сорафениба, высоких доз глюкокортикоидов и ингибиторов кальцинейрина, в том числе со статинами [7].

Воспалительные заболевания мышц (**миозиты и дерматомиозиты**) при применении химиотерапевтических агентов, таких как третиноин, этанерцепт, гемцитабин и цисплатин, ИЛ-2, ИФН- α , СеллСепт и ингибиторы кальцинейрина, возникают очень редко [7].

Острые постлучевые миозиты и дерматомиозиты развиваются в течение нескольких недель. Наиболее часто вовлекаются мышцы шеи, плечевого пояса и спины. По данным МРТ в T2-режиме обнаруживается гиперинтенсивный сигнал от мышцы и признаки ее отека. В сыворотке повышен уровень креатинфосфокиназы. Выраженность симптоматики уменьшается при применении нестероидных противовоспалительных средств и кортикостероидов [45].

Феномен «лучевого отклика» (radiation recall) заключается в развитии воспаления в ранее облученной мышце под действием лекарственных препаратов. С момента облучения до появления воспалительных изменений могут пройти от нескольких дней до нескольких лет (в среднем — 8 сут). В основе данного феномена могут лежать васкулит, «память» выживших клеток, наследование мутаций при делении клеток [46]. Из химиопрепаратов феномен «лучевого отклика» вызывают гемцитабин и цисплатин.

Хронические постлучевые дегенеративные изменения в мышцах могут развиваться через 4–30 лет после облучения. Ведущими факторами их развития являются ишемия, воспаление и последующий фиброз мелких артериол и капилляров. В клинической картине помимо слабости и атрофии мышц отмечается их уплотнение за счет фиброза, нередко встречается развитие контрактур. Основными методами терапии хро-

нической постлучевой миопатии являются физиотерапия и лечебная физкультура. Такие химиопрепараты, как циклофосфамид, также могут вызывать развитие склероза в ранее облученных мышцах [47]. Как очень редкий вид отсроченной лучевой реакции описана немалиновая миопатия.

К другим мышечным синдромам относятся миалгии, мышечные спазмы и крампи. Болезненные ощущения в мышцах в той или иной степени вызывают многие химиотерапевтические агенты, наиболее часто — ИФН- α (75 %), ингибиторы кальцинейрина, бортезомиб, иматиниб, Г-КСФ, клофарабин, АТГАМ, ромиплостим. Мышечные спазмы до 1/3 случаев встречаются на фоне терапии винкристином и цисплатином, часто при применении ингибиторов кальцинейрина, ромиплостима и бортезомиба. По-видимому, определенную роль в развитии мышечных спазмов играют нестабильность мембран миоцитов, электролитные нарушения, полинейропатии.

Выводы

Таким образом, нервно-мышечные поражения при применении химиотерапевтических средств и лучевой терапии представлены широким спектром патологий. Один и тот же препарат может вызывать различные виды неврологических осложнений. Комбинация препаратов в протокольных режимах, последовательная сменяемость режимов зачастую «накладывает» один вид неврологических осложнений на другой, утяжеляя клиническое течение более поздно возникших форм. Установление характера неврологических расстройств, механизмов действия и точек приложения химиотерапевтического средства или лучевой терапии может существенно улучшить качество диагностики и терапии нервно-мышечных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clark A.W., Cohen S.R., Nissenblatt M.J., Wilson S.K. Paraplegia following intrathecal chemotherapy: neuropathologic findings and elevation of myelin basic protein. *Cancer* 1982;50(1):42–7.
2. Lee H.Y., Im S.I., Kang M.H. et al. Irreversible paraplegia following one time prophylactic intrathecal chemotherapy in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia. *Yonsei Med J* 2008;49(1):151–4.
3. Dunton S.F., Nitschke R., Spruce W.E. et al. Progressive ascending paralysis following administration of intrathecal and intravenous cytosine arabinoside. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1986;57:1083–8.
4. Burch P.A., Grossman S.A., Reinhard C.S. Spinal cord penetration of intrathecally administered cytarabine and methotrexate: a quantitative autoradiographic study. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1211–6.
5. Bates S., McKeever P., Masur H. et al. Myelopathy following intrathecal chemotherapy in a patient with extensive Burkitt's lymphoma and altered immune status. *Am J Med* 1985;78:697–702.
6. Saito F., Hatano T., Hori M. et al. Lateral and dorsal column hyperintensity on magnetic resonance imaging in a patient with myelopathy associated with intrathecal chemotherapy. *Case Rep Neurol* 2013; 5(2):110–5.
7. Wen P.Y., Schiff D., Lee E.Q., Quant E. Neurologic complications of cancer therapy. Demos Medical Publishing, 2011.
8. Teh H.S., Fadilah S.A.W., Leong C.F. Transverse myelopathy following intrathecal administration of chemotherapy. *Singapore Med J* 2007;48(2):e46–9.
9. Ackermann R., Semmler A., Maurer G.D. et al. Methotrexate-induced myelopathy responsive to substitution of multiple folate metabolites. *J Neurooncol* 2010 May; 97(3):425–7.
10. Pallis C.A., Lewis S., Morgan R.L. Radiation myelopathy. *Brain* 1961;84:460–79.
11. Dropcho E.J. Radiation myelopathy. www.medmerits.com.
12. Sundaresan N., Gutierrez F.A., Larsen M.B. Radiation myelopathy in children. *Ann Neurol* 1978;4(1):47–50.
13. van der Sluis R.W., Wolfe G.I., Nations S.P.

- et al. Post-radiation lower motor neuron syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis* 2000; 2(1):10–7.
14. Godwin-Austen R.B., Howell D.A., Worthington B. Observations on radiation myelopathy. *Brain* 1975;98:557–68.
15. Pascual A.M., Coret F., Casanova B., Láinez M.J. Anterior lumbosacral polyradiculopathy after intrathecal administration of methotrexate. *J Neurol Sci* 2008;267(1–2):158–61.
16. Ostermann K., Pels H., Kowoll A. et al. Neurologic complications after intrathecal liposomal cytarabine in combination with systemic polychemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 2011;103(3):635–40.
17. Ducray F., Guillemin R., Psimaras D. et al. Postirradiation lumbosacral radiculopathy with spinal root cavernomas mimicking carcinomatous meningitis. *Neuro-Oncology* 2008;10:1035–9.
18. Anezaki T., Harada T., Kawachi I. et al. A case of post-irradiation lumbosacral radiculopathy successfully treated with corticosteroid and warfarin. *Rinsho Shinkeigaku* 1999;39(8):825–9.
19. Vasić L. Radiation-induced peripheral neuropathies: etiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Arch Oncol* 2007;15(3–4):81–4.
20. Torkan E., Önal H.C., Yavuz M.N., Yavuz A.A. Pathophysiology and treatment of radiation-induced brachial plexopathy. *UHOD (Int J Hematol Oncol)* 2008;18(3):180–5.
21. Delanian S., Porcher R., Balla-Mekias S., Lefaix J.L. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 2003;21(13):2545–50.
22. Matsubara K., Nigami H., Harigaya H. et al. Peroneal mononeuropathy in pediatric Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 2000;40(1–2):205–7.
23. Maeda M., Ohkoshi N., Hisahara S. et al. Mononeuropathy multiplex in a patient receiving interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Rinsho Shinkeigaku* 1995;35(9):1048–50.
24. Mauermann M.L., Ryan M.L., Moon J.S., Klein C.J. Case of mononeuritis multiplex onset with rituximab therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *J Neurol Sci* 2007;260:240–3.
25. Wampler M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy fact sheet. www.oncologypt.org/pdfs/fact-sheets/CIPN-Factsheet.pdf.
26. Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). *Практич онкология* 2009;10(3):168–76.
27. Wolf S., Barton D., Kottschade L. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008;44(11):1507–15.
28. Grisold W., Oberndorfer S., Windebank A.J. Chemotherapy and polyneuropathies. *Eur Assoc Neurol Mag* 2012;2(1):25–36.
29. Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L. et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15(9):1439–42.
30. Caminero A., Comabella M., Montalban X. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), anti-TNF- α and demyelination revisited: an ongoing story. *J Neuroimmunol* 2011;234(1–2):1–6.
31. Damska M., Muzylak M., Maślińska D. The features of peripheral nerve lesions in young and adult rabbits after vincristine administration. *Folia Neuropathol* 1995;33(1):21–4.
32. Maślińska D., Muzylak M. Ultrastructure of the Ranvier's node in vincristine neuropathy. *Folia Neuropathol* 1994;32(3):121–8.
33. Ness K.K., Hudson M.M., Pui C. et al. Signs and symptoms of peripheral neuropathy in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): Associations with physical performance and chemotherapy doses. *J Clin Oncol* 2010;28:15s.
34. Jackson D.V., Wells H.B., Atkins J.N. et al. Amelioration of vincristine neurotoxicity by glutamic acid. *Am J Med* 1988;84(6):1016–22.
35. Bhat K.G., Singhal V., Borker A.S. Successful treatment of vincristine induced ptosis and polyneuropathy with pyridoxine and pyridostigmine in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012;33(3):185–7.
36. Re D., Schwenk A., Hegener P. et al. Guillain-Barré syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2000;11:217–20.
37. Shin I.S., Baer A.N., Kwon H.J. et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1429–34.
38. Fee D.B., Kasarskis E.J. Myasthenia gravis associated with etanercept therapy. *Muscle Nerve* 2009;39(6):866–70.
39. Wilson R.W., Ward D.W., Johns T.R. Corticosteroids: a direct effect at the neuromuscular junction. *Neurology* 1974;24(11):1091–5.
40. Sorafenib: muscle wasting. *Prescrire Int* 2011;20(122):296–7.
41. van Norren K., van Helvoort A., Argilés J.M. et al. Direct effects of doxorubicin on skeletal muscle contribute to fatigue. *Br J Cancer* 2009;100(2):311–4.
42. Breil M., Chariot P. Muscle disorders associated with cyclosporine treatment. *Muscle Nerve* 1999;22(12):1631–6.
43. Karpati G., Hilton-Jones D., Griggs R.C. Disorders of voluntary muscle. Cambridge University Press, 2001. P. 680.
44. Bowyer S.L., LaMothe M.P., Hollister J.R. Steroid myopathy: Incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:234.
45. Welsh J.S., Torre T.G., DeWeese T.L., O'Reilly S. Radiation myositis. *Ann Oncol* 1999;10:1105–8.
46. Azria D., Magné N., Zouhair A. et al. Radiation recall: a well recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev* 2005;31(7):555–70.
47. Borroni G., Vassallo C., Brazzelli V. et al. Radiation recall dermatitis, panniculitis, and myositis following cyclophosphamide therapy: histopathologic findings of a patient affected by multiple myeloma. *Am J Dermatopathol* 2004;26(3):213–6.