

## НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ И ЛИМФОМАХ

**Е. Политова**<sup>1, 2</sup>,

**А. Румянцев**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**Н. Заваденко**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**О. Сердюк**<sup>1</sup>,

**В. Делягин**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр  
детской гематологии, онкологии и гематологии, Москва

<sup>2</sup>Российский научно-исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

**E-mail:** delyagin-doktor@yandex.ru

*Наиболее частыми нервно-мышечными осложнениями при лечении острого лейкоза и лимфом являются химиоиндуцированная полинейропатия и стероидная миопатия.*

**Ключевые слова:** острый лейкоз, лимфома, химиотерапия, периферическая нейропатия, миопатия, электронейромиография.

**Н**ервно-мышечные осложнения терапии злокачественных заболеваний крови и лимфоидной ткани представляют большой интерес для практикующих врачей. С учетом современной активной терапии лейкозов и лимфом становится актуальным изучение побочного действия препаратов на периферическую нервную систему. В отечественной литературе по детской онкогематологии проблема неоднородных по своим причинам нервно-мышечных осложнений освещена недостаточно. В качестве причинных факторов могут выступать лекарственная терапия, эффект самого заболевания, исходный неврологический статус пациента, трансплантация стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), инфекционные и септические осложнения и др.

Нами были обследованы 230 первичных пациентов с лейкозом и лимфомами на разных этапах терапии (табл. 1) — от диагностического до посттрансплантационного (5,5 года после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток — ТГСК). До трансплантации пациенты с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и лимфомами, а также 4 больных с острым бифенотипическим лейкозом (ОБЛ) получали терапию с включением алкалоидов барвинка (n=164). Среди препаратов, оказывающих действие на периферическую нервную систему, пациенты получали неларабин (n=14), бортезомиб (n=8), флударабин (n=72), брентуксимаб (n=2), кладрибин (n=3), клофарабин (n=8). Глюкокортикостероиды (ГКС) получали 164 пациента. Лучевая терапия проведена 92 пациентам. При осуществлении трансплантации кондиционирование включало флударабин в различных комбинациях, в том числе с бортезомибом (n=16), клофарабином (n=2), кладрибином (n=2) и солумедролом (n=1). В качестве профилактики РТПХ назначали комбинацию ингибиторов кальциневрина с метотрексатом, микофенолатамофетиллом, бортезомибом (n=11) и ГКС (n=2). В 7 случаях базовую

иммуносупрессивную терапию не назначали. Для лечения РТПХ использовались комбинации ГКС (n=51) с различными иммуносупрессивными препаратами, преимущественно ингибиторами кальциневрина. Фотоферез проведен 6 пациентам. В 23 случаях применялась 3–4-компонентная иммуносупрессивная терапия. При проведении противорецидивной терапии после ТГСК использовались комбинации децитабина или азациитидина с бортезомибом (n=23), а также кладрибин (n=2), неларабин (n=2), клофарабин (n=1), винкристин (n=1).

Таблица 1

**Общая характеристика обследованных пациентов**

Показатель	Число больных
Всего	230
Возраст (медиана)	11,8 года (4 мес – 23 года)
Пол:	
мужской	136
женский	94
Основной диагноз:	
ОЛЛ	116
ОМЛ	65
ОБЛ	5
ХЛ	17
НХЛ	27
Сопутствующая патология:	
церебральный паралич	3
нейрофиброматоз	1
синдром Дауна	3
синдром Ниймеген	1
атаксия-телеангиэктазия	2
химиопрофилактика изониазидом контакта по туберкулезу	2
Первичное поражение ЦНС или периферической нервной системы:	
лимфома паравертебральной области с компрессией спинного мозга на уровне Th10–Th11	1
лейкемоидная инфильтрация корешков конского хвоста	1
терапия по поводу рецидивирующего/рефрактерного течения заболевания или в группе высокого риска	64
ТГСК:	
аутологичная	1
аллогенная	94
РТПХ	71

**Примечание.** ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ХЛ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома.

Таблица 2

**Осложнения, развившиеся в процессе наблюдения пациентов**

Осложнение	Число пациентов
Острое нарушение мозгового кровообращения	4
Лейкоэнцефалопатия	3
Центральный pontинный миелолиз	2
Стероидный сахарный диабет	3
Двусторонний некроз головок бедренных костей	5

Обследование пациентов включало стандартный неврологический осмотр с определением мышечной силы по 5-балльной шкале. При развитии лекарственной (химиоиндуцированной, токсической) полинейропатии ее тяжесть определяли по шкале NCIS-СТС.

Электронейромиография (ЭНМГ) минимум 2 периферических нервов проведена 17 пациентам. Игольчатая электромиография (ЭМГ) передней большеберцовой мышцы и латеральной головки икроножной мышцы осуществлена у 2 больных. При необходимости пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ).

У 50 обследованных на фоне терапии или основного заболевания развились коморбидные состояния, усугублявшие тяжесть нервно-мышечных осложнений (табл. 2). Первичное поражение корешков конского хвоста проявлялось болями в ногах и положительными симптомами натяжения. По данным МРТ, выявлено накопление контрастного препарата в корешках конского хвоста. В случае компрессии спинного мозга лимфомой развивался тяжелый парапарез с нарушением всех видов чувствительности с уровня Th10 без тазовых нарушений. При МРТ выявлены признаки миелопатии Th10–11.

На разных этапах терапии лекарственная полинейропатия развивалась у 187 (81,3%) пациентов из 230. Полинейропатия I степени выявлена у 90 (48,1%) больных, II степени – у 68 (36,3%), III – у 23 (12,3%), IV – у 6 (3,3%), из них у 1 пациента с атаксией-телеангиэктазией. Стероидная миопатия развивалась у 75 (32,6%) больных, получающих высокие дозы ГКС, в том числе в посттрансплантационном периоде – у 32 пациентов, ранее не имевших миопатии. После ТГСК у пациентов отмечены более длительный период лечения ГКС, чем до трансплантации, более выраженные двигательные нарушения, чаще развивался кушингоидный фенотип и длительное восстановление двигательных функций после отмены препаратов.

Наиболее характерными признаками лекарственной полинейропатии и стероидной миопатии были снижение сухожильных рефлексов преимущественно с нижних конечностей (80%), мышечная слабость в дистальных (38,6%) и (или) проксимальных (32,6%) отделах конечностей, нарушение походки (54,5%), чувствительные нарушения (41,8%) и болезненные спазмы икроножных мышц (8,3%).

Мышечная слабость развивалась преимущественно в дистальных или проксимальных отделах конечностей, реже – верхних и нижних конечностей. При развитии дистального пареза сила в нижних конечностях составляла от 4 до 0 баллов, в кистях – не менее 2 баллов. У пациентов со стероидной миопатией отмечалось снижение мышечной силы в проксимальных отделах нижних конечностей и тазового пояса (от 4 до 1 балла), реже – в мышцах плечевого пояса и проксимальных отделах верхних конечностей (от 4 до 2 баллов). Из 125 пациентов, испытывающих затруднение при ходьбе, 14 не были способны к самостоятельному перемещению (табл. 3).

Через 9,5 мес после облучения мягких тканей паравертебральной области грудного отдела позвоночника у 1 пациента с ХЛ отмечены развитие двигательных отклонений в виде нарушения походки, высоких сухожильных рефлексов с нижних конечностей, патологических стопных знаков, угнетение брюшных рефлексов, сегментарно-диссоциированного нарушения поверхностной чувствительности на туловище, проводниковых нарушений глубокой чувствительности на туловище и конечностях. Тазовые функции были сохранены. По данным МРТ определялись диффузные изменения вещества спинного мозга и его утолщение на уровне Th1–Th8.

У 3 пациентов с ОЛЛ через 7–9 мес после ТГСК развилась тяжелая быстро прогрессирующая полинейропатия, у 2 симптомы дебютировали на фоне снижения дозы ГКС по поводу терапии РТПХ. В клинической картине доминировали вялые тетрапарезы (у 3), парезы, сенсорные нарушения (у 2), поражение краниальных нервов (у 2), тазовые нарушения (у 3). У 2 пациентов выявлены инфекционные агенты (норавирус, цитомегаловирус). В ликворе у 3 больных отмечалась белково-клеточная диссоциация. По данным МРТ у пациентов исключена миелопатия. На аутоиммунный характер полинейропатии указывало клиническое улучшение, отмечавшееся у больных на фоне иммуномодулирующей терапии (высокотозный иммуноглобулин – у 3, пульс-терапия солумедролом – у 2, ритуксимаб – у 1).

На фоне септических осложнений, потребовавших интенсивной терапии в условиях реанимации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 17–45 сут (Me – 26,6 сут), у 5 пациентов развилась миопатия критических состояний, в том числе у 2 – полинейропатия и миопатия критических состояний. В клинической картине доминировали мышечная слабость в конечностях от 4 до 1 балла (у 5), арефлексия (у 5), чувствительные нарушения (у 4). Частичное или полное восстановление двигательных функций происходило в течение 1–3 мес. Спектр нервно-мышечных осложнений представлен в табл. 4.

По данным ЭНМГ, у 15 пациентов выявлены признаки преимущественно аксональной полинейропатии со снижением амплитуды моторного и сенсорного ответов, умеренным снижением скорости проведения импульса. У пациентов со стероидзависимой полинейропатией обнаружены снижение амплитуды М-ответа, увеличение дистальных латентностей, порога вызывания М-ответа и снижение скорости проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам во всех исследованных нервах. Ответ с мышц отсутствовал при исследовании большеберцового (2 больных), малоберцового (3 пациента) и икроножного (6 больных) нервов. Поражение чувствительных и двигательных волокон нервов верхних и нижних конечностей установлено у 4 пациентов. Минимальная латентность F-волны была увеличена по малоберцовому (у 5 больных), большеберцовому (у 2), срединному (у 2), локтевому (у 1) нервам. Умеренное увеличение хронодисперсии F-волны выявлено у 4 пациентов. У 5 больных F-волна не зарегистрирована (малоберцовый нерв – у 4, локтевой нерв – у 1). При ЭМГ в передней большеберцовой мышце и латеральной головке икроножной мышцы с 2 сторон у 2 больных установлены отсутствие спонтанной активности, увеличение длительности потенциала двигательной единицы и полифазия, что указывало на денервационные процессы в мышце.

Медикаментозную терапию получали 160 пациентов с нервно-мышечными осложнениями (табл. 5), 94 пациентам проводили массаж и лечебную физкультуру. Большинству пациентов, получавших винкристин, параллельно назначали высокие дозы глутаминовой кислоты и витаминов группы В, а также антиоксидантные препараты. Терапия нейропатического болевого синдрома включала применение нестероидных противовоспалительных препаратов, различных антиконвульсантов и антидепрессантов. В ряде случаев назначали опиоидные анальгетики. При мышечных спазмах применяли миорелаксанты, при развитии пареза – препараты, улучшающие нервно-мышечную передачу.

Положительная динамика на фоне терапии отмечена у всех пациентов. У больных, получающих винкристин, при развитии выраженных парестезий и (или) нейропатического

болевого синдрома требовалась редукция дозы препарата на 1/3 (у 15) или его временная отмена (у 21). В случае компрессионной миелопатии пациенту проводили декомпрессионную ламинэктомию. Пациент с постлучевой миелопатией дополнительно получал терапию дексаметазоном до 8 мг/сут.

Нервно-мышечные осложнения при острых лейкозах и лимфомах можно разделить на первичные (прямой эффект онкологического заболевания и паранеопластические синдромы), вторичные (последствия химио- и лучевой терапии) и третичные (на фоне критического состояния, сепсиса, кахексии, травматические, метаболические, инфекционные, аутоиммунные) [1, 2].

Прямое воздействие лейкоза и лимфом на нервно-мышечный аппарат реализуется за счет 3 механизмов: инфильтрации, компрессии и первичного поражения (лимфомы и хлоромы ЦНС) [3, 4]. У 2 обследованных имелось поражение спинного мозга в виде специфической лейкомоидной инфильтрации корешков конского хвоста (у 1) и компрессионной миелопатии Th10–Th11 на фоне паравертебральной В-клеточной лимфомы, прорастающей в спинномозговой канал (у 1).

Среди вторичных нервно-мышечных осложнений чаще встречалась лекарственная полинейропатия (81,3%). В ан-

Таблица 3  
Симптомы лекарственной полинейропатии

Симптом	Число пациентов; n (%)
Снижение/угнетение сухожильных рефлексов: с нижних конечностей	116 (62,0)
с нижних и верхних конечностей	68 (36,3)
Дистальный парез: стопы	89 (47,6)
кисти	37 (19,8)
Сенсорные нарушения: гипестезия/гиперестезия дистальных отделов конечностей	96 (51,3)
нарушение глубокой чувствительности	5 (2,67)
парестезии	30 (16)
нейропатический болевой синдром	14 (7,4)
Автономные нарушения: недержание мочи и кала	4 (2,1)

Таблица 4  
Нервно-мышечные нарушения у пациентов с острыми лейкозами и лимфомами

Осложнения	Число пациентов; n (%)
Первичные: специфическая инфильтрация конского хвоста	1 (0,4)
компрессионная миелопатия Th10–Th11	1 (0,4)
Вторичные: лекарственная полинейропатия	187 (81,3)
стероидная миопатия	75 (32,6)
лучевая миелопатия	1 (0,4)
Третичные: миопатия критического состояния	5 (2,1)
полинейропатия критического состояния	2 (20,86)
аутоиммунные полинейропатии	3 (1,3)

глюкозычной литературе она носит название химиоиндуцированной периферической нейропатии (chemotherapy-induced peripheral neuropathy). В отечественной практике чаще применяется термин «токсическая» или «лекарственная». Частота лекарственной полинейропатии в среднем составляет 30–40% [5], для винкристина – до 100%. Большинству полинейропатий присущ прямой дозозависимый эффект, они развиваются после 1–3 циклов приема препарата. Для винкристина средняя кумулятивная доза составляет 5–15 мг/м<sup>2</sup>, цисплатина – 300–400 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатина – 600 мг/м<sup>2</sup>, оксалиплатина 800 мг/м<sup>2</sup>, бортезомиба (при терапии множественной миеломы) – от 7,8 до 41,6 мг/м<sup>2</sup>. Тяжесть полинейропатии определяется с помощью различных шкал, наиболее часто используются шкалы TNS, WHO, NCIC–CTC, NCI–CTAE, EGOG [5, 7, 8].

Лекарственная полинейропатия – преимущественно сенсорная аксональная полинейропатия с нарушением поверхностной чувствительности, нейропатическим болевым синдромом, угнетением сухожильных рефлексов. Реже развивается парез. В некоторых случаях появляются болезненные спазмы икроножных мышц (крампи). При ЭНМГ в большинстве случаев определяется преимущественно аксональное поражение нервных волокон с развитием, как правило, умеренных признаков демиелинизации.

На 2-м по частоте месте среди нервно-мышечных осложнений была стероидная миопатия (32,6%). В целом она развивается примерно у 60% леченных, особенно при длительном применении фторированных ГКС [9]. Для данной патологии характерна мышечная слабость в проксимальных отделах преимущественно нижних конечностей. Среди пациентов стероидная миопатия выявлена в 2 группах: у пациентов с ОЛЛ и

лимфомами, и пациентов, длительно получающих ГКС по поводу РТПХ.

Миелопатия развивалась у 1 пациента из 92 получающих облучение. Постлучевое поражение спинного мозга – редкая патология у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Миелопатия в данном случае представляла собой отсроченную миелопатию с диффузными изменениями вещества спинного мозга на уровне грудного отдела. Вероятно, у пациента не развивалась «классическая» картина отсроченной миелопатии с прогрессированием неврологической симптоматики за счет применения ГКС в блоках химиотерапии и дополнительным введением дексаметазона на фоне развития неврологической симптоматики. Считается, что ГКС приводят к клиническому улучшению при развитии постлучевых миелопатий [10].

Аутоиммунные полинейропатии у пациентов с заболеваниями крови и лимфоидной ткани развиваются как осложнение вирусных инфекций или проявление РТПХ, а также могут быть вызваны химиотерапией (пуриновые аналоги, этанерцепт, ингибиторы кальцинейрина, сиролимус, винкристин) на фоне дисиммунных процессов [11].

Среди обследованных нами пациентов аутоиммунные полинейропатии развились у 3 (1,3%). Всем этим больным была выполнена трансплантация по поводу ОЛЛ, из них 2 пациентам требовалась длительная терапия высокими дозами ГКС по поводу РТПХ. Клиническая симптоматика полинейропатий развивалась на фоне снижения дозы гормонов. Клиническое улучшение наступило при применении иммуноглобулинов, пульс-терапии ГКС и ритуксимаба.

Пациенты с лейкозами и лимфомами находятся в группе риска по развитию инфекционного процесса с возможной трансформацией в сепсис, в связи с чем им необходимо проведение в отделении реанимации и интенсивной терапии ИВЛ, в ряде случаев – с назначением высоких доз ГКС и миорелаксантов. Развившаяся мышечная слабость является результатом взаимосвязанных патологических процессов, получивших название полинейропатии и миопатии критических состояний. В основе нарушений лежит системный воспалительный ответ организма с активацией цитокиновых реакций, сосудистыми и митохондриальными нарушениями, дегенерацией нервного и мышечного волокна. Клинически полинейропатии и миопатии проявляются вялым тетрапарезом и арефлексией. При ранней реабилитации и своевременной коррекции метаболических нарушений прогноз благоприятный [12, 13]. Из 5 пациентов после длительной ИВЛ в условиях реанимации у всех отмечалась миопатия и у 2 – полинейропатия критического состояния в дальнейшем с полным или частичным восстановлением двигательных функций.

Вопрос о терапии нервно-мышечных нарушений продолжает обсуждаться. Наиболее эффективным методом лечения лекарственной полинейропатии считается снижение дозы или отмена препарата. Предлагается терапия лекарственной полинейропатии и стероидной миопатии нейротрофическими, нейропротективными средствами, ростовыми факторами. Положительный эффект отмечен у небольшого числа пациентов, а также в экспериментах. Клинически доказанный в двойных плацебоконтролируемых исследованиях эффект описан при применении высоких доз глутаминовой кислоты в случае винкристиновой полинейропатии. Обследуемые пациенты получали нейротрофическую терапию с применением антиоксидантов, мембраностабилизаторов, средств, улучшающих нервно-мышечную передачу, а также массаж и лечебную физкультуру. Побочных эффектов на фоне сопро-

Таблица 5

**Фармакологическая терапия больных с нервно-мышечными осложнениями**

Препараты	Число больных
Витамины группы В	146
Глутаминовая кислота	112
Антиоксиданты:	
этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол)	31
Актовегин	34
α-липовая кислота (Берлитион, Тиоктацид)	60
Магне-В <sub>6</sub>	23
Препараты, улучшающие нервно-мышечную проводимость:	
Ипидакрина гидрохлорид (Нейромидин)	16
Холина альфосцерат (Глиатилин)	34
Пирацетам	9
Миорелаксанты:	
Толперизона гидрохлорид (Мидокалм)	18
Тизанидина гидрохлорид (Сирдалуд)	7
Баклофен (Баклосан)	4
Противосудорожные препараты:	
Карбамазепин (Тегретол)	14
Прегабалин (Лирика)	4
Антидепрессанты:	
Амитриптилин	12
Тразодона гидрохлорид (Триттико)	3
Диклофенак	5
Опиоидные анальгетики:	
Трамал	25

водительной терапии ни разу не отмечалось. Коррекция дозы винкристина потребовалась в 36 случаях.

При острых лейкозах и лимфомах наиболее часто развиваются лекарственная полинейропатия и стероидная миопатия. Первичное поражение нервной системы, аутоиммунные полинейропатии и лучевая миелопатия встречаются редко, но могут проявляться тяжелыми двигательными нарушениями. При состояниях, требующих длительной ИВЛ, могут развиваться полинейропатии и миопатии критических состояний. В ходе электрофизиологических исследований при лекарственной полинейропатии выявляют преимущественно аксональное поражение с умеренными признаками демиелинизации. Положительная динамика неврологического статуса у больных с нервно-мышечными осложнениями отмечается при снижении дозы (или отмене препарата), реабилитационных мероприятиях и сопутствующей нейротрофической терапии.

## Литература

1. Custodio C. Neuromuscular Complications of Cancer and Cancer Treatments // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* – 2008; 19: 27–45.
2. Jordan I., Cambra F., Alcover E. et al. Neuromuscular pathology in a critical pediatric patient // *Rev. Neurol.* – 1999; 29 (5): 432–5.
3. Pui C., Dahl G., Hustu H. et al. Epidural spinal cord compression as the initial finding in childhood acute leukemia and non Hodgkin lymphoma // *J. Pediatr.* – 1985; 106: 788–92.
4. Reddy C., Mauermann M., Begna K. et al. Leukemic Infiltration of Peripheral Nerve: Case Series and Review of the Literature // *Neurology.* – 2012; 78: 133.
5. Wolf S., Barton D., Kottschade L. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies // *Eur. J. Cancer.* – 2008; 44 (11): 1507–15.
6. Krocicka S., Kaciński M., Skoczeń S. et al. Electroneurophysiological and clinical consequences of therapy of acute lymphoblastic leukemia in children // *Lek.* – 2003; 60 (Suppl. 1): 48–9.
7. Grisold W., Oberndorfer S., Windebank A. Chemotherapy and polyneuropathies // *Eur. Assoc. Neurol. Mag.* – 2012; 2 (1): 25–36.
8. Richardson P., Bruna J., Amato A. et al. Bortezomib-associated peripheral neuropathy: Relationship between clinical neurophysiologic evidence in previously untreated multiple myeloma patients and preclinical characterization in a mouse model. [http://myeloma.org/pdfs/ASH2009\\_Richardson-Navarro\\_3860.pdf](http://myeloma.org/pdfs/ASH2009_Richardson-Navarro_3860.pdf)
9. Batchelor T., Taylor L., Thaler H. et al. Steroid myopathy in cancer patients // *Neurology.* – 1997; 48 (5): 1234–8.
10. Godwin-Austen R., Howell D., Worthington B. Observations on radiation myelopathy // *Brain.* – 1975; 98: 557–68.
11. Mudar R., Hussein A., Peters W. Guillain-Barre syndrome following autologous bone marrow transplantation // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1995; 18 (2): 167–9.
12. Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Сосина Е.С. и др. Полинейропатия и миопатия критических состояний у взрослых и детей: диагностика, клинические проявления, прогноз, лечение // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012; 5: [www.science-education.ru/105-7037](http://www.science-education.ru/105-7037)
13. Jordan I., Cambra F., Alcover E. et al. Neuromuscular pathology in acritical pediatric patient // *Rev. Neurol.* – 1999; 29 (5): 432–5.

## NEUROMUSCULAR COMPLICATIONS IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH ACUTE LEUKEMIA AND LYMPHOMA

**E. Politova**<sup>1,2</sup>; Professor **A. Rumyantsev**<sup>1</sup>, MD; Professor **N. Zavadenko**<sup>2</sup>, MD; **O. Serdyuk**<sup>1</sup>; Professor **W. Delyagin**<sup>1</sup>, MD

<sup>1</sup>Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

*The most common neuromuscular complications of acute leukemia and lymphoma treatment are chemotherapy-induced peripheral neuropathy and steroid myopathy.*

**Key words:** acute leukemia, lymphoma, chemotherapy, peripheral neuropathy, myopathy, electroneuromyography.