

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.833-02:615.277.3

Ватутин Н.Т.^{1,2}, Склянная Е.В.^{1,2}, Эль-Хатиб М.А.^{1,3}, Макарова М.В.², Старченко С.В.²**ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ РАЗЛИЧНЫМИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, г. Донецк, Украина; ²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, 83045, г. Донецк, Украина; ³Центр первичной медико-санитарной помощи №5, 86114, г. Макеевка, Украина

Обзор посвящен нейротоксичности химиопрепаратов. Постхимиотерапевтическая полинейропатия является специфичным системным проявлением нейротоксичности, затрагивающим как качество жизни онкологических больных, так и возможность проведения противоопухолевого лечения. Описано токсическое влияние на периферическую нервную систему наиболее часто используемых в гематологии химиопрепаратов: таксанов, препаратов платины, винкалкалоидов, ингибиторов протеасом, эпотилонов, ингибиторов факторов роста и иммуномодулирующих агентов. В основе постхимиотерапевтической полинейропатии лежит повреждение периферических моторных, сенсорных и автономных нейронов, что клинически проявляется различными сенсорными (парестезии, онемение, боль), двигательными (мышечная слабость, парезы), вегетативными (нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, аритмии) нарушениями, а также развитием нейропатической боли. Обобщены результаты исследований по этиологии, патогенезу, клинике, диагностике, профилактике и лечению постхимиотерапевтической полинейропатии.

Ключевые слова: химиотерапия; нейротоксичность; патогенез; постхимиотерапевтическая полинейропатия.

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Макарова М.В., Старченко С.В. Периферические полинейропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 105-109. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109

Vatutin N.T.^{1,2}, Sklyannaya E.V.^{1,2}, El-Khatib M.A.^{1,3}, Makarova M.V.², Starchenko S.V.²**PERIPHERAL NEUROPATHIES INDUCED BY VARIOUS CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM**¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, 83003, Ukraine; ²V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, 83045, Ukraine; ³Center for Primary Health Care No 5, Makeevka, 86114, Ukraine

This review is devoted to the problem of the neurotoxicity of chemotherapeutic agents. Peripheral neuropathy induced by chemotherapy is the specific manifestation of the neurotoxicity affecting both on the life quality of patients with oncologic pathology and possibility of the chemotherapy prescription. The toxic influences on the peripheral nervous system of chemotherapeutic agents (taxanes, epothilones, platinum compounds, vinca alkaloids, binding of growth factor inhibitors, proteasome inhibitors, immunomodulatory agents) are described. Against the background of peripheral neuropathy induced by chemotherapy there is the damage of peripheral motor, sensory and autonomic neurons, characterized by various abnormalities as follows: sensory (tingling, numbness, pain), motor (muscular delicacy, paresis) and autonomic (digestive tract motility disturbances, arrhythmia), and neuropathic pain.

Key words: chemotherapy; neurotoxicity; pathogenesis; post chemotherapy polyneuropathy; review.

For citation: Vatutin M.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A., Makarova M.V., Starchenko S.V. Peripheral neuropathies induced by various chemotherapeutic agents: current state of the problem. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2016; 61(2): 105-109 (in Russian). DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 10 March 2016

Accepted 10 May 2016

Химиотерапия (ХТ) является одним из ведущих методов лечения злокачественных опухолей. Вместе с тем побочные эффекты ХТ часто приводят к необходимости модификации доз химиопрепаратов, отсрочке очередных циклов, а иногда и к полному прекращению лечения. Нейротоксичность является одним из специфических системных осложнений химиотерапии, затрагивающих как качество жизни онкологических больных, так и саму возможность проведения жизненно важного противоопухолевого лечения [1].

Периферическая полинейропатия – наиболее частое проявление нейротоксичности, являющееся результатом повреждения периферических моторных, сенсорных и автономных нейронов [2]. Осо-

бенностью проявления постхимиотерапевтической полинейропатии (ПХПН) в отличие от других ее видов является преимущественное вовлечение чувствительных и вегетативных волокон, зависимость от дозы и вида химиопрепаратов, ослабление симптомов после отмены вызвавшего ее агента [3].

Эпидемиология ПХПН до сих пор остается неясной, хотя, по некоторым данным, она развивается у 30–40% больных, получающих ХТ [1–3]. Однако если в состав ХТ входят такие препараты, как цисплатин [4, 5], паклитаксел [6], доцетаксел [7], винкристин [8], оксалиплатин или бортезомиб [9], то доля данного побочного эффекта возрастает до 60%.

Этиология. Наибольшим повреждающим действием на периферическую нервную систему обладают препараты платины, таксаны, эпотилоны, ингибиторы факторов роста, винкалкалоиды, ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие агенты. В литературе также описаны случаи развития ПХПН на фоне применения фторурацила [10], гемцитабина, метотрексата, цитозин-арабинозида, ингибиторов топоизомеразы (иринотекан и топотекан) [11]. Химиопрепараты, наиболее часто ассоциируемые с развитием ПХПН, представлены в табл. 1 [1, 2, 12, 13].

Патогенез. На сегодняшний день патогенез ПХПН достоверно неизвестен. В отличие от центральной нервной системы периферические аксоны не защищены гематоэнцефалическим барьером, что позволяет метаболитам цитостатиков путем прямой диффузии прони-

Для корреспонденции:

Эль-Хатиб Марьям Аднан Ибрагим, магистрант кафедры госпитальной терапии ДонНМУ им. М. Горького, 83003, Донецк, Украина; E-mail: el-khatib.mariam@yandex.ru.

For correspondence:

Mariam A. El-Khatib, undergraduate of department of hospital therapy M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, 83003, Ukraine. E-mail: el-khatib.mariam@yandex.ru.

Information about authors:

Vatutin M.T., <http://orcid.org/0000-0003-4307-1522>; El-Khatib M.A., <http://orcid.org/0000-0003-3832-8346>.

Таблица 1

Противоопухолевые препараты, потенциально вызывающие развитие постхимиотерапевтической полинейропатии

Группа препарата	Препарат	Показания к применению
Препараты платины	Цисплатин Карбоплатин Оксалиплатин	Лимфосаркома; мелко- и немелкоклеточный рак легких; плоскоклеточный рак различных локализаций (головной мозг, желудок, пищевод, мочевого пузыря, шейка матки); рак яичника; остеогенная саркома
Винкаалкалоиды	Винкристин Винбластин Винорельбин	Острые лейкозы, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, множественная миелома, саркома Юинга, остеогенная саркома, саркомы мягких тканей, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких, меланома, рак мочевого пузыря, опухоль Вильмса, нейробластома, рак шейки матки, саркома матки, герминогенные опухоли яичка и яичников
Таксаны	Паклитаксел Доцетаксел Абраксан	Рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, плоскоклеточный рак головного мозга, аденокарцинома желудка, рак предстательной железы
Ингибиторы протеасом	Бортезомиб	Множественная миелома
Эпотилоны	Иксабепилон Сагопилон	Рак молочной железы
Ингибиторы факторов роста	Сурамин	Рак предстательной железы
Иммуномодулирующие агенты	Талидомид Леналидомид Помалидомид	Множественная миелома

кати в нервные волокна из окружающей интерстициальной жидкости и аккумулироваться в них, вызывая их повреждение. Вероятнее всего, большинство проявлений полинейропатии является результатом нарушения микротубулярной архитектоники аксонов наряду с прямым повреждением дистальных отделов аксонов (аксонопатия), диффузной или сегментарной демиелинизацией нейронов (миелинопатия) или дегенерации их тел (нейронопатия) [14]. Некоторые цитостатики вызывают лишь один вид повреждения периферической нервной системы, в то время как другие могут разрушать периферические нейроны тотально. Применение винкаалкалоидов и эпотилонов приводит к развитию аксонопатии, ингибиторов факторов роста и иммуномодулирующих агентов – нейронопатий, препараты платины могут вызывать как аксоно-, так и нейронопатии, протеасомные ингибиторы – аксоно- и миелинопатии, а таксаны способны приводить к тотальному повреждению нервных волокон [12].

Развитие ПХПН может быть обусловлено непосредственным накоплением химиотерапевтического агента (препараты платины) или гликолипидных включений (ингибиторы факторов роста) в ганглиях дорсальных корешков, что приводит к их дегенерации; снижением кровоснабжения нерва (иммуномодулирующие агенты, ингибиторы факторов роста); повреждением миелиновой оболочки (таксаны, ингибиторы протеасом) и тонкими молекулярными механизмами, которые до конца не выяснены.

Можно выделить несколько молекулярных механизмов, обуславливающих развитие ПХПН, которые не являются взаимоисключающими [11, 12, 14–16]:

- нарушение аксонного транспорта;
- оксидативный стресс;
- индукция апоптоза;
- повреждение ДНК;
- дисфункция потенциалзависимых ионных каналов.

Нарушение аксонного транспорта обусловлено изменением микротубулярной архитектоники аксонов посредством ингибирования (винкаалкалоиды) либо резкого усиления процессов полимеризации (таксаны, эпотилоны и протеасомные ингибиторы) тубулина [11, 17–20] – основного белка микротрубочек, которые участвуют в поддержании цитоскелета и внутриклеточном транспорте веществ. Ингибирование либо усиление полимеризации тубулина приводит к нарушению структуры микротрубочек и как следствие к нарушению процессов быстрого и медленного аксонного транспорта [21, 22], который заключается в перемещении по аксону нервной клетки различного биологического материала – митохондрий, лизосом, нейросекреторных гранул, гликопротеидов, фосфолипидов и некоторых ферментов, необходимых для синтеза нейромедиаторов в окончаниях

аксонов. Таким образом, можно говорить о том, что нарушение аксонного транспорта, вызываемое различными химиотерапевтическими агентами, блокируют нормальную работу клеток.

Оксидативный стресс. Некоторые противоопухолевые агенты (препараты платины и протеасомные ингибиторы) усиливают продукцию молекул, содержащих невосстановленную форму кислорода – активных форм кислорода (АФК) в клетках [15]. Количество АФК превышает возможности антиоксидантной системы, и происходит накопление в клетках АФК, инициирующих их повреждение. Данный процесс получил название оксидативного стресса. Его основу составляет перекисное окисление липидов (ПОЛ), которое приводит к повреждению в первую очередь мембраны нейронов и их внутриклеточных органелл (митохондрий, ядер, лизосом, эндоплазматической сети). Оксидативный стресс запускает определенный метаболический «каскад», представляющий собой ряд взаимосвязанных патологических реакций, необратимо повреждающих клетку [23]. На фоне разворачивающегося окислительного стресса в механизме гибели нейронов при воздействии нейротоксичных агентов начинают играть дополнительную роль митохондриальная дисфункция, избыточный поток ионов кальция внутрь клетки, являющийся результатом гиперстимуляции рецепторов возбуждающим нейромедиатором глутаматом, а также недостаточность факторов роста нервных клеток – нейротрофинов [24]. Итогом всех этих нарушений является запуск апоптоза.

Апоптоз представляет собой генетически запрограммированную гибель нейронов. Индукция апоптоза является патогенетическим механизмом нейротоксичности, характерным для препаратов платины, таксанов, винкаалкалоидов и протеасомных ингибиторов [25]. Существует два пути запуска апоптоза – рецепторный и митохондриальный. Первый путь индуцируется физиологическими факторами – индукторами апоптоза (цитокины, гормоны, пептидные ростовые факторы) и начинается с клеточных рецепторов, специально предназначенных для включения его программы (Fas, TNFR1, DR3, DR4, DR5). Эти рецепторы внеклеточным участком взаимодействуют со специфическими лигандами – индукторами, что приводит к связыванию их внутриклеточных участков с адаптерами – цитоплазматическими белками, которые способствуют соединению рецепторов с неактивными предшественниками протеаз из семейства каспаз, которые затем активируются в результате протеолитического расщепления. Уже активные каспазы в свою очередь воздействуют на митохондрии, что приводит к выходу из них в цитоплазму цитохрома С. Затем осуществляется каскад протеолитических событий, финалом которых является апоптотный «демонтаж» клеток. Митохондриальный путь активации апоптоза индуцируется повреждением ДНК. Он связан с активацией белка p53 и экспрессией генов, кодирующих проапоптотные белки семейства Bcl-2, Bax и Bid. Эти белки, вызывая изменение проницаемости мембраны митохондрий, способствуют выходу цитохрома С [26, 27], что является ключевым звеном в дальнейшей энергозависимых реакциях, приводящих к апоптозу. Препараты платины могут, с одной стороны, непосредственно взаимодействовать с митохондриальной ДНК, приводя к активации p53 и запуску процессов апоптоза, с другой стороны, они способны прямо стимулировать высвобождение цитохрома С из митохондрий, независимо от активации Fas-рецептора [26], что является ключевым моментом в Fas-опосредованном апоптозе.

Непосредственное **повреждение ДНК** нервных клеток заключается в способности химиотерапевтического агента изменять ее третичную структуру, формируя перекрестные сшивки и аддукты, которые способны полностью блокировать репликацию ДНК, что приводит к полному нарушению кинетики клеточного цикла [28]. Данный механизм характерен для нейротоксичности, индуцированной препаратами платины.

Дисфункция потенциалзависимых ионных каналов. Данный патогенетический механизм характерен для ПХПН, индуцированной препаратами платины. Предполагается, что она обусловлена дисфункцией потенциалзависимых Na⁺-каналов аксонов, которая, вероятно, является результатом хелатирующих эффектов оксалатов, распространяющих свое влияние и на Ca²⁺ и Mg²⁺ [29].

Существуют гипотезы и о других патогенетических механизмах, которые нуждаются в дальнейшем изучении. Патогенез ПХПН, индуцированной применением иммуномодулирующих агентов и ингибиторов факторов роста, кардинально отличается от такового, при проведении ХТ препаратами других групп [30]. Предполагается, что нейротоксичность, вызванная иммуномодулирующими агентами, является результатом их антиангиогенных свойств, приводящих к снижению кровоснабжения нерва, либо функциональными и метаболическими изменениями в ганглиях дорсальных корешков. Также считается, что значительную роль в патогенезе может играть нарушение регуляции активности нейротрофинов – регуляторных белков нервной ткани [31]. Полинейропатия, индуцированная ингибиторами факторов роста, вероятнее всего, обусловлена дегенерацией ганглиев дорсальных корешков и накоплением гликолипидных включений [21].

Многие процессы патогенеза ПХПН остаются неясными. В частности, достоверно неизвестно о причинах существования двух клинических форм нейротоксичности, а именно острой и хронической [32]. Предполагается, что острая форма вызвана дисфункцией

Таблица 2

Пороговые дозы препаратов, приводящие к развитию периферической полинейропатии		
Группа препарата	Препарат	Пороговая доза, мг/м ²
Препараты платины	Цисплатин	Более 350
	Оксалиплатин	Более 550
Винкаалкалоиды	Винкристин	Более 2–6
Таксаны	Паклитаксел	Более 300
	Доцетаксел	Более 100
Иммуномодулирующие агенты	Талидомид	Более 20
Протеасомные ингибиторы	Бортезомиб	Более 16

потенциалзависимых Na⁺-каналов, а в патогенезе хронической формы существенную роль играют морфологические и функциональные изменения клеток ганглиев дорсальных корешков вследствие местного депонирования и накопления химиопрепарата [29].

Клинически ПХПН проявляется комплексом двигательных, чувствительных и вегетативных нарушений, которые в зависимости от характера и глубины поражения соответствующего типа волокон, могут быть негативными (симптомы выпадения) или позитивными (симптомы раздражения). Симптомы могут быть изолированными, однако чаще они находятся в комбинации и имеют различную степень выраженности [14]. Первыми обычно появляются положительные сенсорные симптомы (ощущение жжения и другие парестезии) в области стоп, чаще всего в кончиках пальцев. В дальнейшем присоединяются отрицательные сенсорные симптомы (онемение и снижение чувствительности), которые постепенно распространяются в проксимальном направлении, по мере того как поражаются все более короткие волокна [30]. Нарушения поверхностной чувствительности рук обычно появляются лишь после того, как симптомы в ногах поднимаются до середины голени, что приводит к появлению классических «носков и перчаток». К положительным сенсорным расстройствам относят также боль, дизестезию, гиперестезию, гиперпатию, гипералгезию. Двигательные нарушения при ПХПН обычно представлены вялым тетрапарезом, который первоначально вовлекает мышцы стоп и голени, а затем распространяется в проксимальном направлении. Вегетативная дисфункция при ПХПН может проявиться ортостатической гипотензией, фиксированным пульсом (тахикардией покоя), нарушением потоотделения и зрачковых реакций, нарушением моторики пищеварительного тракта. Однако, как правило, вегетативная дисфункция отходит в клинической картине на второй план [33, 34].

Клинические проявления аксонопатии развиваются спустя несколько недель после начала противоопухолевого лечения и характеризуются постепенным нарастанием симптоматики, преимущественным вовлечением дистальных отделов конечностей, часто расстройствами болевой и температурной чувствительности, вегетативными дисфункциями. Глубокие рефлексы на ранних стадиях могут сохраняться. К характерным признакам относят постепенное, медленно прогрессирующее нарастание симптоматики; симметричное дистальное вовлечение кистей и стоп; симптомы периферической нейросенсорной дисфункции (парестезии, дизестезии, гипестезии, ухудшение проприоцептивной, вибрационной, температурной, тактильной чувствительности). В далеко зашедших случаях развивается существенное ограничение повседневной активности больного (невозможность письма, ходьбы, пользования клавиатурой, столовыми приборами и др.). Достаточно поздно возникает сопутствующее нарушение двигательной функции (легкая или умеренная мышечная слабость, атрофия мышц) [14].

Среди миелінопатий, ассоциированных с ХТ, выделяется дистальная симметричная сенсорная нейропатия с преимущественным вовлечением нижних конечностей [14]. Для нее характерно раннее выпадение рефлексов вследствие прямого повреждения дорсальных ганглиев, ранняя манифестация (в течение нескольких часов или суток после введения цитостатиков) и мышечная слабость [30]. Полинейропатии, индуцированные конкретным препаратом, в ряде случаев имеют свои особенности. Так, для винкристинассоциированной полинейропатии характерными являются запоры, приступы эпизодической слабости, нарушения походки, эректильная дисфункция, ортостатическая гипотензия [2], в то время как слабость дистальных мышц конечностей, нейропатическая боль и вегетативные нарушения являются нехарактерными [35]. В клинике полинейропатии, возникшей на фоне терапии препаратами платины, необходимо выделить сенсорную атаксию с нарушением походки, холодиндуцируемую болезненную дизестезию, затруднения при глотании, судороги, фасцикуляции и спазм мышц нижней челюсти [34]. Для осложнений терапии цисплатином характерна ототоксичность, которая возникает у 40–55% больных [36] и проявляется прогрессирующей необратимой потерей слуха в диапазоне высоких частот. Особенностью полинейропатии, индуцированной протеасомными ингибиторами и иммуномодулирующими агентами является нейропатическая боль [34, 37], обусловленная поражением соматосенсорной нервной системы. Боль

Таблица 3

Степень тяжести периферической нейротоксичности по шкале CTC-NCIC		
Степень тяжести полинейропатии	Жалобы	Клинические проявления
0	Отсутствуют	Отсутствуют
1-я	Парестезия (онемение и покалывание в кончиках пальцев, судорожные стягивания)	Снижение сухожильных рефлексов
2-я	Онемение, отечность, слабость в кистях и стопах, тяжелая парестезия	Гипестезия болевой чувствительности по типу «перчаток», «носков» и «гольфа», снижение или отсутствие сухожильных и периостальных рефлексов
3-я	Слабость и нарушение функции конечностей, непереносимая парестезия	Отсутствие сухожильных и периостальных рефлексов, гипестезия болевой чувствительности, парез конечностей
4-я	Потеря функции конечности	Паралич

имеет жгучий и стойкий характер. Начинается, как правило, со стоп, затем распространяется в проксимальном направлении. Она может быть спонтанной либо возникать в ответ на различные раздражители, характерна гипералгезия и аллодиния [37].

Степень выраженности ПХПН находится в прямой зависимости от кумулятивной дозы химиопрепарата и применяемой схемы лечения, а одновременная комбинация нескольких нейротоксичных цитостатиков усугубляет ее течение. Пороговые дозы цитостатиков, вызывающие ПХПН, представлены в табл. 2 [1, 27].

Следует отметить, что риск поражения периферической нервной системы повышен у больных с наследственными и приобретенными нейропатиями; страдающих сахарным диабетом; злоупотребляющих алкоголем; имеющих печеночную и/или почечную дисфункцию; ранее получавших какие-либо нейротоксичные препараты (особенно винкаалкалоиды, таксаны, производные платины, метотрексат) [14].

Классификация периферической полинейропатии:

• По форме повреждения нервных волокон:

1. Аксонопатии. 2. Миелінопатии. 3. Нейронопатии.

• По времени возникновения:

– ранняя (острая), возникает во время проведения курса химиотерапии;

– поздняя (хроническая), проявляется после завершения лечения.

• По степени тяжести, согласно шкале CTC-NCIC, версия 3.0:

– 1-я степень (легкая) – нарушения, не влияющие на качество жизни (например, выпадение сухожильных рефлексов);

– 2-я степень (умеренная) – объективные неврологические нарушения, ухудшающие функцию конечностей, но не влияющие на ежедневную активность больного;

– 3-я степень (тяжелая) – тяжелые объективные расстройства, нарушающие функцию конечностей и ежедневную активность пациента.

– 4-я степень (крайне тяжелая) – полная потеря функции конечности.

Более подробно данная классификация представлена в табл. 3.

Диагностика ПХПН включает в себя оценку общего состояния больного, сбор анамнеза, подробный неврологический осмотр, использование лабораторных и инструментальных методов исследования и в ряде случаев – биопсию нерва [14].

Опрос пациента заключается в тщательном сборе жалоб и анамнеза, информации о предшествующем и текущем медикаментозном лечении, использовании специальных опросников и шкал, основанных на оценке жалоб и объективной неврологической симптоматики. При анализе нарушения двигательных функций используют шкалы оценки степени нарушения двигательной функции верхней и нижней конечности, 6-балльную шкалу оценки мышечной силы. Шкала нейропатического симптоматического счета позволяет оценить выраженность симптомов нейропатии. При наличии болевого синдрома необходимо использовать опросник DN4 и болевую шкалу LANSS для определения наличия нейропатического компонента боли и вовлечения в патологический процесс соматосенсорной нервной системы [37].

Неврологический осмотр пациентов в обязательном порядке должен включать в себя оценку двигательных, вегетативных функций и чувствительности. Оценка двигательных функций заключается в осмотре, пальпации, выявлении атрофии, гипо- или гипертрофии мышц, фибриллярных и фасцикулярных подергиваний; оценке объема активных и пассивных движений, мышечной силы и тонуса, нормальных и патологических рефлексов. Далее проводится оценка глубокой

(мышечно-суставное и вибрационное чувство) и поверхностной (тактильная, температурная, болевая) чувствительности. Вегетативная оценка заключается в исследовании вазомоторных функций (окраска кожи, температура, дермографизм) и проведении ортоклиностатической пробы.

Лабораторные методы позволяют исключить повреждения нервной системы иного генеза. Для исключения различных нервно-мышечных повреждений необходимо исследование концентрации креатинфосфокиназы – индикатора повреждения мышечных волокон. В обязательном порядке необходимо проводить определение концентрации электролитов – для исключения мышечных нарушений вследствие электролитного дисбаланса и глюкозы крови – для исключения диабетической полинейропатии.

К обязательным **инструментальным методам** относят электро-нейромиографическое исследование, позволяющее оценить состояние мышечных волокон и морфофункциональные особенности двигательных единиц, состоящих из мотонейрона, его аксона, нервно-мышечного синапса и группы мышечных волокон, иннервируемых данным мотонейроном, а также определить состояние функции периферических нервов [21, 35].

Биопсию нерва применяют в том случае, когда проведение всех остальных методов исследования, включая электрофизиологическое обследование, не позволяет с уверенностью диагностировать ПХПН [1].

Дифференциальная диагностика. Предполагая у онкологических больных диагноз ПХПН, необходимо учитывать, что его симптомы являются неспецифичными и в значительной мере сходны с признаками иных поражений периферической нервной системы, ассоциированных непосредственно с неопластическим процессом. Поэтому очень важен комплексный диагностический процесс, направленный на наиболее раннее выявление у онкологических больных периферической полинейропатии и проведение детального неврологического их осмотра еще на стадии диагностики основного заболевания. Необходимо и динамический контроль неврологического статуса больного после каждого последующего курса ХТ, а также в случаях появления новых симптомов, указывающих на возможное развитие ПХПН. Своевременное выявление неврологической симптоматики позволяет устанавливать четкую временную связь между началом ХТ и появлением первых симптомов полинейропатии [13].

Онкологические заболевания часто осложняются паранеопластическими полинейропатиями, обусловленными иммунологическими процессами. Как правило, паранеопластическая полинейропатия проявляется как подострая сенсорная нейропатия с превалированием сенсорной атаксии и боли, ассоциирована с анти-Ну антителами и встречается у больных мелкоклеточным раком легких и болезнью Ходжкина [27]. Следует отметить, что для паранеопластических полинейропатий характерны потеря проприоцептивной чувствительности в проксимальных отделах конечностей и быстрая инвалидизация больного, что нехарактерно для ПХПН. У больных паранеопластическими гемобластомами полинейропатии могут не только возникать в процессе лечения в ответ на введение химиотерапевтических препаратов, но и являться сопутствующим синдромом, патогенетически обусловленным отложением фрагментов моноклональных легких цепей в периваскулярных пространствах эпинеурия или эндоневрия, способностью секретируемых иммуноглобулинов взаимодействовать с гликопротеидным, гликолипидным или сульфатидным компонентами миелина и откладываться на поверхности миелиновой оболочки, вызывая повреждение нервных волокон, либо инфильтрацию нервов миелиновыми клетками [26, 38]. Паранеопластическая периферическая нейропатия развивается по аксонально-демиелинизирующему типу, носит дистальный симметричный сенсомоторный характер с преобладанием на ранних стадиях сенсорного, а на поздних – моторного компонента, сопровождается грубыми изменениями глубокой чувствительности, нейропатической болью и стойкостью своих проявлений.

Лечение ПХПН предусматривает купирование симптомов и предотвращение ее прогрессирования с помощью фармакологических и нефармакологических методов. Проводя терапию неврологических проявлений периферической токсичности, необходимо также учитывать, что после завершения ХТ они часто спонтанно регрессируют, а их коррекцию начинают при 2-й степени тяжести, реже, при ухудшении качества жизни больного, 1-й степени тяжести [14].

Медикаментозная терапия ПХПН включает в себя антидепрессанты, противоэпилептические средства, нестероидные противовоспалительные препараты и опиаты [13].

Антидепрессанты. Единственным препаратом, рекомендуемым Американским обществом клинических онкологов для лечения ПХПН является дулоксетин – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [16]. На фоне его приема (30–60 мг/сут) наблюдается значительное снижение интенсивности болевого синдрома, регрессирование симптомов гипестезии и парестезии особенно у лиц с ПХПН, вызванной приемом оксалиплатина [39].

Противоэпилептические препараты уменьшают импульсную активность мембран аксонов, снижают выраженность сенсорной

симптоматики, улучшают функцию нерва и уменьшают выраженность апноэ. При терапии ПХПН используют карбамазепин, фенитоин, клоназепам, габапентин и другие. Особое место среди них занимает габапентин, который показал свою эффективность в терапии нейропатической боли [39].

Нестероидные противовоспалительные препараты используют короткими курсами, так как их эффективность в терапии ПХПН низка, а риск серьезных побочных эффектов при длительном применении весьма высок [40].

Опиаты. Антагонисты μ -рецепторов (морфин, оксикодон и фентанил) обычно используют в качестве стартовой терапии для терапии болевого синдрома при ПХПН. В случаях более интенсивного болевого синдрома рекомендованы к использованию антагонисты NMDA – рецепторов (метадон) [39].

Немедикаментозные методы

Редукция дозы химиопрепарата даже при тяжелой ПХПН может дать отчетливый терапевтический эффект без существенного снижения качества лечения основной патологии. В частности, в Российских национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению множественной миеломы (2014) предусмотрена коррекция дозы бортезомиба при развитии нейропатической боли, периферической сенсорной или моторной нейропатии [41].

Иглоукалывание. Имеются данные об эффективности данного метода даже при тяжелой форме ПХПН, хотя исследования в этом направлении продолжаются [42].

Чрескожная электростимуляция нервов также может быть полезна в лечении болевого синдрома, связанного с ПХПН, однако достоверных данных об эффективности данного метода пока нет [13].

Профилактика ПХПН пока не разработана, хотя в этом направлении ведутся исследования.

Противоэпилептические препараты. Одной из причин полинейропатии, вызванной применением препаратов платины, предположительно может являться дисфункция потенциалзависимых Na^+ -каналов аксонов. Так как противоэпилептические препараты, в частности окскарбазепин, ингибируют активность этих каналов, были предприняты попытки его применения в качестве средства, предотвращающего развитие полинейропатии [43].

Целовещеский рекомбинантный интерлейкин. Существует предположение, что цитокины могут играть существенную роль в повреждении периферической нервной системы. В связи с этим ведутся клинические исследования по использованию интерлейкина-6 в профилактике полинейропатии, вызванной приемом винкристина, паклитаксела и цисплатина [44].

Ацетилкарнитин – относительно новая форма L-карнитина, к которой добавлена ацетильная группа. Предполагается, что он способствует регенерации поврежденных нервных волокон и замедлению проведения болевых импульсов по волокнам типа А и С. Исследуется в плане профилактики ПХПН при терапии паклитакселом и цисплатином [13].

Глутамин. Существуют данные, что заменимая аминокислота, ингибируя окислительный стресс и влияя на выработку фактора роста нервов [45], может играть положительную роль в профилактике полинейропатии. Клинические испытания показали эффективность глутамина в качестве превентивной меры при терапии паклитакселом, однако опасения, касающиеся возможного снижения эффективности противоопухолевых препаратов при его применении, пока не позволяют внедрить данный метод в клиническую практику [46].

Глутатион – линейный трипептид с сульфгидрильной группой, в состав которого входят L-глутамин, L-цистеин и глицин, обладающий антиоксидантными свойствами. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показал эффективность в профилактике полинейропатии. Однако есть предположение о вероятном снижении глутатионом противоопухолевой активности некоторых противоопухолевых средств, в частности цисплатина [13], что требует проведения дальнейших исследований.

Витамин Е. Предполагается, что проявления полинейропатии, такие как гипорефлексия и потеря чувствительности, парестезии, связаны с дефицитом витамина Е. Отмечено, что терапия цисплатином значительно снижает концентрацию витамина Е, что, вероятнее всего, может являться одной из причин ПХПН [47]. Это подтвердилось в двух рандомизированных исследованиях, где назначение витамина Е больным, получавшим полихимиотерапию, включающую цисплатин и паклитаксел, заметно снижало частоту развития периферической полинейропатии [48]. В настоящее время планируется проведение еще одного подобного исследования.

Ионы кальция и магния. Имеются сообщения о положительном эффекте применения средств, содержащих ионы кальция и магния в предупреждении повреждения периферической нервной системы при терапии препаратами платины. Однако имеются данные, что ионы металлов могут способствовать прогрессированию неопластического процесса.

Таким образом, ПХПН представляет собой важную проблему, затрагивающую многие аспекты онкологии, гематологии и неврологии. Несмотря на определенные достижения, остается много нерешенных вопросов, касающихся ее диагностики, профилактики и лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

14. Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). *Практическая онкология*. 2009; 10(3): 168–76.
37. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. *Клиническая геронтология*. 2007; 13(2): 27–36.
40. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Бессмельцев С.С., Голубева М.Е. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 1(прил. 3): 1–24.

REFERENCES

1. Cavaletti G., Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat. Rev. Neurol.* 2010; 6(12): 657–66. doi: 10.1038/nrneurol.2010.160.
2. Bhagra A., Rao R.D. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr. Oncol. Rep.* 2007; 9(4): 290–9.
3. Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L., Zincone A., Piatti M., Colombo N., et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2004; 15(9):1439–42.
4. Chaudhry V., Rowinsky E.K., Sartorius S.E., Donehower R.C., Cornblath D.R. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann. Neurol.* 1994; 35(3): 304–11.
5. von Schlippe M., Fowler C.J., Harland S.J. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumor: time course and prognosis. *Br. J. Cancer.* 2001; 85(6): 823–6.
6. Sparano J.A., Wang M., Martino S., Jones V., Perez E.A., Saphner T., et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(16): 1663–71.
7. Pronk L.C., Hilken P.H., van den Bent M.J., van Putten W.L., Stoter G., Verweij J. Corticosteroid co-medication does not reduce the incidence and severity of neurotoxicity induced by docetaxel. *Anticancer Drugs.* 1998; 9(9): 759–64.
8. Sarris A.H., Hagemester F., Romaguera J., Rodriguez M.A., McLaughlin P., Tsimberidou A.M., et al. Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: early results of an ongoing phase II trial. *Ann Oncol.* 2000; 11(1): 69–72.
9. Kelly H., Goldberg R.M. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(20): 4553–60.
10. Stein M.E., Drumea K., Yarnitsky D., Benny A., Tzuk-Shina T. A rare event of 5-fluorouracil-associated peripheral neuropathy: a report of two patients. *Am. J. Clin. Oncol.* 1998; 21(3): 248–9.
11. LaPointe N.E., Morfini G., Brady S.T., Feinstein S.C., Wilson L., Jordan M.A. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology.* 2013; 37(1): 231–9.
12. Lee J.J., Swain S.M. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(10): 1633–42.
13. Wolf S., Barton D., Kottschade L., Grothey A., Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur. J. Cancer.* 2008; 44(11): 1507–15.
14. Semenova A.I. Kardio- i neyrotoksichnost' antitumoralnykh sredstv (patogenez, klinika, profilaktika, lechenie). *Prakticheskaya onkologiya*. 2009; 10(3): 168–76. (in Russian)
15. Krarup-Hansen A., Rietz B., Krarup C., Heydorn K., Rorth M., Schmalbruch H. Histology and platinum content of sensory ganglia and sural nerves in patients treated with cisplatin and carboplatin: an autopsy study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1999; 25(1): 29–40.
16. Smith E.M., Pang H., Cirincione C., Fleishman S., Paskett E.D., Ahles T., et al.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(13): 1359–67. doi: 10.1001/jama.2013.2813.
17. Chaudhry V., Cornblath D.R., Polydefkis M., Ferguson A., Borrello I. Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2008; 13(4): 275–82.
18. Nakata T., Yorifuji H. Morphological evidence of the inhibitory effect of taxol on the fast axonal transport. *Neurosci. Res.* 1999; 35(2): 113–22.
19. Theiss C., Meller K. Taxol impairs anterograde axonal transport of microinjected horseradish peroxidase in dorsal root ganglia neurons in vitro. *Cell Tissue Res.* 2000; 299(2): 213–24.
20. Argyriou A.A., Koltzenburg M., Polychronopoulos P., Papapetropoulos S., Kalofonos H.P. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 66(3): 218–28.
21. Park S.B., Krishnan A.V., Lin C.S., Goldstein D., Friedlander M., Kiernan M.C. Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15(29): 3081–94.
22. Staff N.P., Podratz J.L., Grassner L., Bader M., Paz J., Knight A.M., et al. Bortezomib alters microtubule polymerization and axonal transport in rat dorsal root ganglion neurons. *Neurotoxicology.* 2013; 39(1): 124–31. doi: 10.1016/j.neuro.2013.09.001.
23. Ta L.E., Espeset L., Podratz J., Windebank A.J. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding. *Neurotoxicology.* 2006; 27(6): 992–1002.
24. Gill J.S., Windebank A.J. Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *J. Clin. Invest.* 1998; 101(12): 2842–50.
25. Pan Y.A., Misdeld T., Lichtman J.W., Sanes J.R. Effects of neurotoxic and neuroprotective agents on peripheral nerve regeneration assayed by time-lapse imaging in vivo. *J. Neurosci.* 2003; 23(36): 11479–88.
26. McDonald E.S., Windebank A.J. Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves bax redistribution and cytochrome c release but not fas receptor signalling. *Neurobiol. Dis.* 2002; 9(2): 220–33.
27. Argyriou A.A., Bruna J., Marmiroli P., Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 82(1): 51–77.
28. McDonald E.S., Randon K.R., Knight A., Windebank A.J. Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo: a potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiol. Dis.* 2005; 18(2): 305–13.
29. Argyriou A.A., Polychronopoulos P., Iconomou G., Chroni E., Kalofonos H.P. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 34(4): 368–77.
30. Park S., Goldstein D., Krishnan A., Lin C.S., Friedlander M.L., Cassidy J., et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J. Clin.* 2013; 63(6): 419–37. doi: 10.3322/caac.21204.
31. Russell J.W., Windebank A.J., Podratz J.L. Role of nerve growth factor in suramin neurotoxicity studied in vitro. *Ann. Neurol.* 1994; 36(2): 221–8.
32. Cavaletti G., Cornblath D.R., Merkies I.S., Postma T.J., Rossi E., Frigeni B., et al.; CI-PeriNomS Group. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann. Oncol.* 2013; 24(2): 454–62. doi: 10.1093/annonc/mds329.
33. Cavaletti G., Beronio A., Reni L., Ghiglione E., Schenone A., Briani C., et al. Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study. *Neurology.* 2004; 62(12): 2291–3.
34. Kannarkat G., Lasher E.E., Schiff D. Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20(6): 719–25.
35. Pal P.K. Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1999; 39(6): 323–30.
36. Gregg R.W., Molepo J.M., Monpetit V.J., Mikael N.Z., Redmond D., Gadia M., Stewart D.J. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10(5): 795–803.
37. Danilov A.B. Neuropathic pain. *Clinical gerontology. Russian journal (Klinicheskaya gerontologiya)*. 2007; 13(2): 27–36. (in Russian)
38. Dunlap B., Paice J.A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a need for standardization in measurement. *J. Support. Oncol.* 2006; 4(8): 389–99.
39. Cavaletti G., Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Eur. J. Cancer.* 2002; 38(14): 1832–37.
40. Sioka C., Kyritsis A.P. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 63(5): 761–7.
41. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., Rekhina I.G., Bessmeltsev S.S., Golubeva M.E., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2014; 1(Suppl. 3): 1–24. (in Russian)
42. Schroeder S., Meyer-Hamme G., Epplee S. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a pilot study using neurography. *Acupunct. Med.* 2012; 30(1): 4–7.
43. Argyriou A.A., Chroni E., Polychronopoulos P., Iconomou G., Koutras A., Makatsoris T., et al. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology.* 2006; 67(12): 2253–5.
44. Callizot N., Andriambeloson E., Glass J., Revel M., Ferro P., Cirillo R., et al. Interleukin-6 protects against paclitaxel, cisplatin and vincristine-induced neuropathies without impairing chemotherapeutic activity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62(6): 995–1007.
45. Savarese D.M., Savy G., Vahdat L., Wischmeyer P.E., Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat. Rev.* 2003; 29(6): 501–13.
46. Vahdat L., Papadopoulos K., Lange D. Reduction of paclitaxel induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7(5): 1192–7.
47. Pace A., Savarese A., Picardo M., Maresca V., Pacetti U., Del Monte G., et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(5): 927–31.
48. Argyriou A.A., Chroni E., Koutras A., Ellul J., Papapetropoulos S., Katsoulas G., et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2005; 64(1): 26–31.

Поступила 10.03.16

Принята к печати 10.05.16