

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА И НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Г. В. Зырина

Кафедра нервных болезней с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

Целью исследования явилось изучение характера поражения нервной системы у больных с острым лейкозом и неходжкинскими лимфомами, получающих химиотерапию по стандартным схемам лечения. Обследовано 60 больных с разными вариантами острого лейкоза и 25 — с неходжкинскими лимфомами. Токсическая энцефалопатия диагностирована у 6 (10%) больных с острым лейкозом, которым с целью профилактики нейролейкемии эндолумбально вводили метотрексат, цитарабин и преднизолон, и у 2 (8%) больных с неходжжинской лимфомой. У 5 (8,3%) больных с острым лейкозом и у 5 (20%) с неходжжинскими лимфомами диагностирована полиневропатия, развившаяся при лечении винкристином. Острое нарушение мозгового кровообращения было диагностировано у 17 (28,3%) больных с острым лейкозом.

Ключевые слова: острый лейкоз, неходжкинские лимфомы, химиотерапия, нейротоксичность

LESIONS IN THE NERVOUS SYSTEM DURING CHEMOTHERAPY OF ACUTE LEUKOSIS AND NON-HODGKIN LYMPHOMAS

G. V. Zyrina

Tver State Medical Academy

We studied lesions in the nervous system of 60 patients with acute leucosis and 25 with non-Hodgkin lymphomas during standard chemotherapy. Toxic encephalopathy was diagnosed in 6 (10%) patients with acute leucosis treated by endolumbal administration of metotrexate, cytarabine and prednisolone (to prevent neuroleukemia) and in 2 (8%) patients with non-Hodgkin lymphomas. 5 (8.3%) patients with acute leucosis and 5 (20%) with non-Hodgkin lymphomas suffered polyneuropathy after vincristine therapy. Acute disturbance of cerebral circulation was documented in 17 (28.3%) patients with acute leucosis.

Key words: acute leucosis, non-Hodgkin lymphoma, chemotherapy, neurotoxicity

За последние десятилетия существенно изменились результаты лечения болезней крови. Использование интенсивной полихимиотерапии позволяет добиться положительных результатов при многих заболеваниях, что проявилось в удлинении периодов ремиссии и увеличении продолжительности жизни больных [1—4]. В частности, современные программы терапии острого лейкоза (ОЛ) позволяют достичь ремиссии у 65—85% больных. При неходжкинских лимфомах (НЛ) применяют хирургическое лечение и лучевую терапию, однако химиотерапия является основным и универсальным методом лечения этого заболевания, который применяется при всех вариантах, стадиях и локализациях опухолевого процесса.

Несмотря на положительный эффект полихимиотерапии, известно, как тяжело ее переносят большинство больных, она приводит к различным осложнениям, в том числе и со стороны нервной системы. Отрицательное влияние химиотерапевтического лечения при лейкозах и лимфомах, проявляющееся различными неврологическими расстройствами, встречается в литературе в основном в виде описания отдельных наблюдений [5—14], в связи с этим систематизация этих нарушений представляется необходимой.

Целью работы было изучение характера поражения нервной системы у больных с ОЛ и НЛ, получающих химиотерапию.

Материал и методы

Под наблюдением находились 60 больных с лимфобластным, миелобластным, промиелоцитарным и мономиелобластным ОЛ (34 мужчины и 26 женщин; средний возраст 43,5 года) и 25 больных с НЛ (11 мужчин и 14 женщин; средний возраст 69 лет), получавших полихимиотерапию по стандартным схемам лечения. Все пациенты были обследованы клинически, при необходимости применяли магнитно-резонансную или компьютерную томографию, электроэнцефалографию (ЭНМГ). У умерших больных проводили патолого-анатомическое исследование.

Результаты и обсуждение

Поражение нервной системы как осложнение химиотерапии встретилось у 28 (46,7%) больных с ОЛ и 9 (36%) больных с НЛ.

Общеизвестно, что достаточно частым осложнением химиотерапии является токсическая реакция, проявляющаяся головной болью, тошнотой, иногда рвотой, общей слабостью, потерей аппетита, головокружением, повышением температуры тела до субфебрильных цифр. У некоторых больных реакция на введение цитостатиков бывает более выраженной с развитием токсической энцефалопатии. В нашем исследовании последняя диагностирована у 6 (10%) больных с ОЛ, у которых с целью профилактики нейролейкемии эндолумбально вводили метотрексат, цитарабин и преднизолон. Чаще всего токсическая энцефалопатия развивалась после второй или третьей люмбальной пункции. Обычно через несколько часов или через сутки после начала применения препаратов начинал доминировать гипертензионный синдром, проявлявшийся сильной головной болью, тошнотой, многократной рвотой, иногда симптомами раздражения мозговых оболочек (так называемый химический менингизм). В отличие от обычной токсической реакции при токсической энцефалопатии симптомы наблюдались значительно дольше — в среднем 2—3 сут.

Вместе с тем токсическая энцефалопатия может развиваться не только при эндолумбальном введении препаратов. Так, у пациента с миелобластным ОЛ она сопровождалась острым приступом психомоторного возбуждения, возникшим в начале лечения, что также можно расценить как токсическое воздействие препаратов.

Токсическая энцефалопатия диагностирована у 2 (8%) больных с НЛ, у одной из этих больных на этом фоне развился эпилептический припадок.

Как правило, у всех больных с токсической энцефалопатией отмечен низкий уровень гемоглобина (средний уровень

62 г/л), что, возможно, явилось фактором, отягчающим реакцию на химиотерапию. Четкой зависимости возникновения токсической энцефалопатии от возраста и пола больных не выявлено.

Как указывалось выше, для профилактики нейролейкоза у больных ОЛ применяют метотрексат. Известно, что при его применении нередко возникают различные осложнения, в том числе и со стороны нервной системы [11, 13, 15, 16]. Приводим описание случая токсического воздействия метотрексата на центральную нервную систему при эндолюмбальном его применении у больного ОЛ.

Больной Ж., 19 лет, поступил в гематологическое отделение Областной клинической больницы Твери с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз, пре-В-вариант» в октябре 2002 г. Диагноз установлен в августе 2002 г. В результате проведенного лечения достигнута ремиссия (программа Хельцера). Больной поступил для повторного курса химиотерапии. При поступлении состояние средней тяжести. Кожа и слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Лимфатические узлы не пальпируются. Аускультативно — везикулярное дыхание, хрипов нет, сердечные тоны ритмичные.

Согласно стандартам лечения, проводилась профилактика нейролейкоза с последовательным введением препаратов интратекально (метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, преднизолон 30 мг). Во время 5-й процедуры сразу же после инъекции метотрексата больной почувствовал боль в поясничной области и правой ноге. Уже через 4 ч после эндолюмбального введения препарата у пациента отмечены повышение температуры тела до 38,5—39°C, боль в мышцах ног, чувство жжения и покалывания в стопах. Через сутки развился нижний парапарез, больше в правой ноге.

Неврологический статус: черепные нервы без патологии; положительные симптомы Ласега, Кернига с двух сторон, больше справа; нижний периферический парапарез, больше справа; сухожильные рефлексы в ногах отсутствуют; мышцы ног болезненны при пальпации; гипестезия в области голени и стоп.

Неврологическая симптоматика у больного прогрессировала, и через 2 нед парапарез перешел в параплегию с развитием в последующем выраженной атрофии мышц ног. Появились тазовые расстройства в виде учащенного мочеиспускания и ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря.

Проведенные ликвородинамические пробы (Стукеля, Квеккенштедта) показали, что спинальное субарахноидальное пространство полностью проходимо.

Магнитно-резонансная томография: данных о наличии объемного образования в спинном мозге не обнаружено.

Клинический анализ крови: Hb 91 г/л, цв. пок. 0,9, тр. $136 \cdot 10^9$ /л, л. $6,45 \cdot 10^9$ /л, э. 0, п. 17%, с. 38%, э. $2,9 \cdot 10^{12}$ /л, мон. 9%, лимф. 35%, анизоцитоз; СОЭ 53 мм/ч.

Костно-мозговой пунктат обильно-клеточный, мегакарициты 0—1—2 в поле зрения с тромбоцитами, ретикулярные клетки 0,2%, миелобласты 1,6%, промиелоциты 0,6%, миелоциты 5,9%, лимфоциты 16,6%.

Анализ ликвора: количество 4 мл, бесцветный, реакция Панди ++, прозрачность полная, белок 0,66%, цитоз 3 в 1 мкл, эритроцитов нет.

Несмотря на интенсивное восстановительное лечение, положительная неврологическая динамика в состоянии больного была замедленной и лишь через год пациент смог самостоятельно ходить.

Так как были исключены такие причины поражения спинного мозга, как нейролейкемия и экстрамедулярная опухоль, можно предположить, что в данном случае токсическое действие метотрексата привело к явлению поперечного миелита с нижней параплегией.

Винкристин — алкалоид барвинка розового — эффективен при лечении как ОЛ, особенно лимфобластных форм, так и лимфом. К сожалению, винкристин обладает выраженными нейротоксическими свойствами [2, 9, 10, 14]. В основе нейротоксического действия этого препарата лежит демиелинизация периферических нервных волокон с нарушением проведения возбуждения в той или иной степени, прежде всего в дистальных нервах. Спектр винкристиновой токсич-

ности включает в себя нарушения как со стороны вегетативной (запор, боль в животе, парез кишечника, задержка мочи), так и периферической нервной системы (в виде полиневропатии). У 5 (8,3%) больных с ОЛ и у 5 (20%) больных с НЛ диагностирована полиневропатия, развившаяся при лечении винкристином. Не выявлено зависимости возникновения полиневропатии от длительности приема препарата, пола и возраста больных. Больные предъявляли жалобы на ощущение ползания мурашек, жжение, покалывание в кистях и стопах, слабость в них. Клинически это проявлялось нарушением чувствительности по типу носок и перчаток, снижением или утратой сухожильных рефлексов. Диагноз полиневропатии был подтвержден ЭНМГ, при которой выявлено выраженное снижение скорости проведения импульсов по чувствительным и двигательным волокнам нервов как верхних, так и нижних конечностей. Как правило, винкристиновая полиневропатия чаще была чувствительной (у 6 больных — 60%) или смешанной (у 4 больных — 40%), тогда как чисто двигательный вариант в наших наблюдениях отсутствовал. Однако у 3 больных с полиневропатией, предъявлявших жалобы только на расстройства чувствительности, при ЭНМГ было выявлено снижение скорости проведения импульсов не только по чувствительным, но и по двигательным волокнам. Можно предположить, что полиневропатия винкристиновой этиологии какое-то время протекает латентно, поэтому необходимо обращать внимание на субъективные симптомы. В подобных случаях ЭНМГ можно рекомендовать как дополнительный метод исследования больным, получающим винкристин, для более раннего выявления полиневропатии на субклиническом уровне. Отмена винкристина и назначение соответствующего лечения (берлитион, витамины группы В, сосудистые препараты) постепенно приводили к положительному результату. В среднем явления полиневропатии исчезали в течение 1—3 мес.

В периферической крови ОЛ обычно проявляется цитопениями и бластозом. Наиболее постоянно наблюдаются анемия и тромбоцитопения. Тромбоцитопения была обнаружена более чем в 90% случаев. При проведении лечения костный мозг является основной мишенью токсического действия лекарств из-за того, что многие препараты действуют на быстро делящиеся клетки, в том числе предшественники клеток крови. Прежде всего страдают лейкоциты, особенно предшественники гранулоцитов, что приводит к агранулоцитозу, и тромбоциты, следствием чего является выраженная тромбоцитопения. Последняя проявляется тяжелым геморрагическим синдромом, затрагивающим иногда и нервную систему [1—3, 17—19].

У 17 (28,3%) больных с ОЛ было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Оно наблюдалось у пациентов с миелобластным ОЛ — у 9 (15%) больных, лимфобластным ОЛ — у 6 (10%) больных, промиелоцитарным ОЛ — у 2 (3,3%) больных. Все больные с ОНМК (12 женщин и 5 мужчин; средний возраст 43 года) умерли.

На основании клинических данных ОНМК можно было разделить на 3 группы: паренхиматозные — у 7 (41,2%) больных, субарахноидально-паренхиматозные — у 5 (29,4%), субарахноидальные — у 5 (29,4%). Диагноз подтверждался результатами анализа ликвора, данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии, а впоследствии и при патолого-анатомическом исследовании.

Как правило, возникновению ОНМК предшествовал геморрагический синдром, который проявлялся петехиями или гематомами на коже, кровоизлияниями на глазном дне, кровоточивостью десен, маточными или желудочными кровотечениями. По нашим данным, геморрагический синдром наблюдался у больных, у которых содержание тромбоцитов было ниже $50,0 \cdot 10^9$ /л. У больных с ОЛ и ОНМК средний уровень тромбоцитов на момент госпитализации составлял $42,3 \cdot 10^9$ /л, а на момент развития ОНМК — $32,4 \cdot 10^9$ /л.

Таким образом, можно выделить 2 формы воздействия химиотерапии на нервную систему: непосредственное, проявляющееся в их нейротоксичности, например таких препаратов, как метотрексат и винкристин, и опосредованное, вы-

ражающееся в основном в возникновении тромбоцитопении, геморрагического синдрома, а затем ОНМК. Последнее является наиболее тяжелым осложнением химиотерапевтического лечения и приводит к летальному исходу.

Побочное действие противолейкозных препаратов на нервную систему не только приводит к прекращению курса лечения, но и само по себе может оказаться причиной летального исхода. В некоторых случаях практически единственным мероприятием при возникновении осложнений является отмена вызвавшего их препарата, поэтому профилактика и лечение неврологических проявлений побочного действия цитостатиков имеют важное значение.

Сведения об авторе:

Зырина Галина Виоленовна Адрес: 170036, Тверь, ул. Успенского, д. 10. Телефон: +7(4822)53-85-65 (дом.), 89038086195 e-mail: gzyrina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. **Воробьев А. И., Бриллиант М. Д.** Патогенез и терапия лейкозов. М.: Медицина; 1976.
2. **Волкова М. А. (ред.)**. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001.
3. **Ковалева Л. Г.** Острые лейкозы. 2-е изд. М.: Медицина; 1990.
4. **Воробьев А. И.** Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед; 2003.
5. **Antunes N. L., Souweidane M. M., Lis E.** et al. Methotrexate leukoencephalopathy presenting as Kluver-Bucy syndrome and uncinate seizures. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (20): 4014—4022.
6. **Hollinger P., Zenhausem R., Schroth G., Mattle H. P.** MR findings in Balint's syndrome, following intrathecal methotrexate and cytarabine therapy in adult acute lymphoblastic leukemia. *Eur. Neurol.* 2001; 46 (3): 166—167.
7. **Jabbour E., O'Brien S., Kantarjian H.** et al Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 110 (5): 1698; author reply: 1698—1699.
8. **Lee E. J., Petroni G. R., Schiffer C. A.** et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (20): 4014—4022.
9. **Ozyurek H., Turker H., Akbalik M.** et al. Pyridoxine and pyridostigmine treatment in vincristine-induced neuropathy. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007; 24 (6): 447—452.
10. **Reinders-Messelink H. A., Van Weerden T. W., Fock J. M.** et al. Mild axonal neuropathy of children during treatment for acute lympho-blastic leukaemia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2000; 4 (5): 225—233.
11. **Rollins N., Winick N., Bash R., Booth T.** Acute methotrexate neurotoxicity: findings on diffusion-weighted imaging and correlation with clinical outcome. *Am. J. Neuroradiol.* 2004; 25 (10): 1688—1695.
12. **Saito T., Asai O., Dobashi N.** et al. Peripheral neuropathy caused by high-dose cytosine arabinoside treatment in a patient with acute myeloid leukemia. *J. Infect. Chemother.* 2006; 12 (3): 148—151.
13. **Shuper A., Stark B., Kornreich L.** et al Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. *J. Child Neurol.* 2000; 15 (9): 573—580.
14. **Toker E., Yenice O.** et al. Isolated abducens nerve palsy induced by vincristine therapy. *J. AAPOS* 2004; 8 (1): 69—71.
15. **Haykin M., Gorman M., van Hoff J.** et al. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *J. Neurooncol.* 2006; 76 (2): 153—157.
16. **Naing A., Luong D., Extermann M.** Methotrexate-induced status epilepticus. *Am. J. Haematol.* 2005; 80 (1): 35—37.
17. **Хайдурова И. Л., Савченко Р. П., Чагорова Т. В.** Геморрагический синдром при острых лейкозах. *Клин. лаб. диагн.* 2001; 10: 14.
18. **Hess E. P., Sztajnkrzyer M. D.** Images in emergency medicine. Acute leukemia with blast crisis, disseminated intravascular coagulation and intraparenchymal hemorrhage. *Ann. Emerg. Med.* 2005; 46 (4): 314—322.
19. **Kim H., Lee J. H., Choi S. J.** et al Analysis of fatal intracranial hemorrhage in 792 acute leukemia patients. *Haematologica* 2004; (5): 622—624.

Поступила 10.05.11