



УДК 616.833-073.7

В.М. ДЕЛЯГИН¹, О.А. СЕРДЮК¹, Е.А. КОРЕПАНОВА², Т.А. МЯКИШЕВА²¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева МЗ РФ, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1²Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Состояние нервно-мышечного аппарата у детей на фоне химиотерапии по данным электрофункциональных методов исследования

Делягин Василий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением функциональной диагностики, заведующий отделом клинической физиологии, тел. (495) 287-65-70 (доб. 48-09), e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru¹

Сердюк Ольга Александровна — врач отделения функциональной диагностики, тел. (495) 287-65-70 (доб. 48-09), e-mail: Olga.Serdyuk@fccho-moscow.ru¹

Корепанова Евгения Александровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и медицинской биофизики, тел. (495) 434-85-46, e-mail: rsmu@rsmu.ru²

Мякишева Татьяна Александровна — дипломант кафедры общей и медицинской биофизики, тел. (495) 434-85-46, e-mail: rsmu@rsmu.ru²

Высокодозная химиотерапия способна вызвать поражение периферического нерва, нервно-мышечного соединения или мышцы на любом уровне. Изучены особенности показателей электронейромиограмм (ЭНМГ) у 26 пациентов, принимающих различные химиотерапевтические препараты (бусульфан, флударабин, вифенд, винкристин, метотрексат и азатиоприн). Получено снижение М-ответа, статистически значимые различия нарушения скорости распространения возбуждения по нервам и F-ответа, что может свидетельствовать об особенностях поражения нервов на фоне приема различных химиопрепаратов. Смешанный вариант поражения мог быть результатом длительного лечения различными препаратами и влиянием собственно онкологического процесса. Показан сложный характер токсических полинейропатий в детской онкологии, индуцированных химиопрепаратами, что можно объяснить особенностями токсического воздействия различных препаратов на периферическую нервную систему.

Ключевые слова: нервы, мышцы, противоопухолевые препараты, электронеймиография.

V.M. DELYAGIN¹, O.A. SERDYUK¹, E.A. KOREPANOVA², T.A. MYAKISCHEVA²¹Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, 1 Samori Maschel St., Moscow, Russian Federation 117997²Pirogov Russian Scientific and Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

State of neuromuscular apparatus in children during chemotherapy according to diagnostic techniques

Delyagin V.M. — D. Med. Sc., Professor, Head of Functional Diagnostics Department, Head of Clinical Physiology Department, tel. (495) 287-65-70 (int. 48-09), e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru¹

Serdyuk O.A. — Physician of Functional Diagnostics Department, tel. (495) 287-65-70 (int. 48-09), e-mail: Olga.Serdyuk@fccho-moscow.ru¹

Korepanova E.A. — Cand. Biol. Sc., Assistant Professor of the Department of General and Medical Biophysics, tel. (495) 434-85-46, e-mail: rsmu@rsmu.ru²

Myakisheva T.A. — Diplomat of the Department of General and Medical Biophysics, tel. (495) 434-85-46, e-mail: rsmu@rsmu.ru²

High-dose chemotherapy can cause loss of peripheral nerve, neuromuscular junction or muscle at any level. The features of indicants of electroneuromyography in 26 patients using various chemotherapy drugs (busulfan, fludarabine, vifend, vincristine, methotrexate and azathioprine) are investigated. Was obtained the reduction of the M-response, statistically significant difference in the speed of propagation of excitation along the nerves and F-response, that may indicate features of nerve damage in patients taking various chemotherapeutic drugs. Mixed type of damage could be the result of long-term treatment with different drugs and the influence of the oncological disease. The complex nature of toxic polyneuropathy in pediatric oncology induced by chemotherapeutic agents was traced, that can be explained by the peculiarities of the toxic influence of various drugs on the peripheral nervous system.

Key words: nerves, muscles, antineoplastic drugs, electroneuromyography.

Актуальность

Современное программное лечение онкологических заболеваний существенно изменило их прогноз. Однако высокодозная химиотерапия способна вызвать поражение единого комплекса мышечной и периферической нервной системы. Приводятся сведения, что, по данным электронейромиографии (ЭНМГ), в зависимости от назначаемых препаратов возможны достаточно изолированные сенсорные, сенсомоторные полинейропатии с аксональным или аксонально-демиелинизирующим типом поражения [1]. Обсуждаются ЭНМГ признаки лекарственных полинейропатий, позволяющие наряду с исчезновением симптоматики со стороны нервной системы после отмены препарата отличить токсическую полинейропатию от аутоиммунной, не прибегая к многочисленным диагностическим методам [2]. Однако механизм возникающих нарушений сложен. Оказываются задействованными собственно опухолевые факторы (паранеопластический синдром, инфильтрация опухолевыми клетками, опухолевая интоксикация), генетические особенности пациента, иммунные механизмы, дисметаболические нарушения, токсическое действие препаратов [3-7]. При лечении полинейропатии необходимо быть уверенным в точности диагноза, чтобы терапия помимо симптоматической была направлена непосредственно на причину заболевания [2]. Однако данных о непосредственном воздействии на периферическую нервно-мышечную систему препаратов, имеющих различный механизм действия, недостаточно. Подобные сведения могли бы помочь в дифференцировке истинного виновника полинейропатии, возникающей при комплексной химиотерапии. В детской онкологии применяются *Вифенд*, *Винкристин*, *Флударабин*, *Бусульфан*, *Метотрексат* и *Азатиоприн*, известные и своим побочным нейротоксическим действием [8].

Цель исследования — уточнить ЭНМГ-признаки различных вариантов поражений нервно-мышечного аппарата у детей, получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований; вы-

явить ЭНМГ особенности токсических нейропатий, возникающих на фоне химиотерапии бусульфаном, флударабином, вифендом, винкристином, метотрексатом и азатиоприном.

Материал и методы

Обследованы 26 человек (15 мальчиков, 11 девочек) в возрасте от 5 до 19 лет. У всех наблюдалась лекарственная полинейропатия на фоне химиотерапии. У 6 пациентов поражение развилось на фоне приема вифенда, у 5 — винкристина, у 5 — бусульфана и флударабина, у 5 — азатиоприна, у 5 — метотрексата и бусульфана. В исследование не вошли пациенты, в комплекс терапии которых помимо исследуемых препаратов были включены другие препараты, обладающие нейротоксическим действием, а также пациенты с травматическим повреждением нервных волокон и пациенты с нетоксической полинейропатией.

Исследование проводилось на приборе электронейромиограф Viking Quest (Nicolet Biomedical), США. Исследовали нервы *n. ulnaris*, *n. medianus*, *n. tibialis*, *n. peroneus*. У каждого пациента по причине болезненности и продолжительности процедуры исследовался определенный нерв (нервы) в зависимости от клинической картины. Поэтому число исследований превышает число пациентов (табл. 1).

Оценивались амплитуда и форма М-ответа, резидуальная латентность, скорость распространения волны (СРВ), показатели F-волн (представленность, минимальная/максимальная латентность). Исследование проводилось с помощью накожных поверхностных электродов. Активный электрод накладывался на моторную точку мышцы, референтный — на область сухожилия этой мышцы или на костный выступ, расположенный дистальнее активного электрода. Заземляющий электрод размещался между отводящим и стимулирующим электродами и присоединяется к соответствующей клемме на электродной панели нейромиографа. Стимулирующий биполярный электрод накладывался в проекции нерва, иннервирующего данную мышцу, в месте

Таблица 1.
Число исследованных нервных стволов у пациентов

Препарат	Число пациентов	Число нервных стволов
Вифенд	6	17
Винкристин	5	17
Бусульфан + Флударабин	5	11
Азатиоприн	5	7
Метотрексат + Бусульфан	5	5



Таблица 2.
Сравнительная клиническая, лабораторная и ЭНМГ-характеристика аксональных и демиелинизирующих полинейропатий

Признаки	Аксональные полинейропатии	Демиелинизирующие полинейропатии
Начало	Постепенное, подострое, реже острое	Острое, подострое, реже постепенное
Распределение симптоматики	Преимущественно вовлечены дистальные отделы конечностей	Вовлечены как дистальные, так и проксимальные отделы конечностей
Сухожильные рефлексы	Могут оставаться сохранными (особенно в проксимальных отделах)	Рано снижаются или выпадают
Атрофия мышц	Развивается рано	Рано снижаются или выпадают
Нарушение болевой и температурной чувствительности	Может быть выраженным	Обычно легкое или умеренное
Нарушение глубокой чувствительности	Отмечается редко	Может быть выраженным
Вегетативная дисфункция	Выраженная	Умеренная
Скорость восстановления	В течение нескольких месяцев или лет	В течение 6-10 недель
Неполное восстановление	Часто	Редко
Цереброспинальная жидкость	Уровень белка в пределах нормы	Белково-клеточная диссоциация
ЭНМГ-признаки	Снижение М-ответа в отсутствие признаков демиелинизации	Снижение скорости проведения, увеличение дистальной латенции, изменение F-ответа, блоки проведения, дисперсия

наиболее поверхностного его расположения. Стимуляцию проводили прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мсек., частотой 1 Гц, постепенно увеличивая силу тока, пока амплитуда получаемого М-ответа не переставала нарастать. Определенная таким образом сила тока является максимальной. Для правильной оценки амплитудных и скоростных показателей использовалось супрамаксимальное (на 25-30% больше максимального) значение стимула с целью получения стойкого по амплитуде и латентности вызванного ответа мышцы. Методика и нормативы ЭНМГ, критерии аксональной, демиелинизирующей полинейропатии и нейропатии представлены в целом ряде работ [9-13], табл. 2.

Математическую обработку проводили в программе Statistica 7.0 с привлечением критерия Фишера путем гипотезы «есть различия» против гипотезы «нет различий». Выдвигаются 2 гипотезы: H_0 -гипотеза об отсутствии различий между группами; H_1 -гипотеза о существовании различий между группами. Если $p > 0,05$, принимаем H_0 -гипотезу; $p < 0,05$ — принимаем H_1 -гипотезу.

Анализ различия частот осуществлялся следующим образом:

- Модуль «Непараметрическая статистика» (Nonparametrics/Distrib).
- Процедура «Таблицы 2*2: $\chi^2/V/\text{фи}$, Макнемара, точный Фишера» (2*2 Tables X I / V I/Phil, MacNemar, Fisher exact).

В строки диалогового окна вводили абсолютные частоты (число объектов исследования) соответственно для каждого из 2 исходов в каждой из 2

групп (есть изменения — нет изменений). После ввода исходных данных запускали процесс автоматического обсчета с целью оценки величины p . Точный критерий Фишера — метод выбора в том случае, когда частота хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот меньше или равна 5 и когда выборки невелики [14].

Результаты

Токсическая полинейропатия на фоне применения вифенда, возникающая изолированно или сочетанно, по данным ЭНМГ, была установлена у 6 пациентов (табл. 3, 4). Как видно из таблиц, при данной токсической нейропатии преимущественно наблюдается сегментарная демиелинизация и аксональная дегенерация. Среднее значение изменения амплитуды М-ответа составило 40,04%, среднее значение изменения CPB — 68,74%.

Токсическая полинейропатия на фоне применения винкристина зарегистрирована у 5 пациентов (здесь и далее расчеты строились аналогично приведенным в табл. 3). Нарушение М-ответа зарегистрировано в 88%, нарушение М-ответа и латентности — в 6%, нарушение М-ответа и CPB — в 6%. При данной токсической нейропатии преимущественно наблюдается аксональная дегенерация, к которой в небольшом проценте случаев присоединяется сегментарная демиелинизация. Среднее значение изменения амплитуды М-ответа составило 61%, среднее значение изменения CPB — 78,5%.

Токсическая полинейропатия на фоне применения бусульфана и флударабина установлена у 5

Таблица 3.
ЭНМГ-характеристика пораженных нервов при вифенд-опосредованной токсической полинейропатии

Пациент	Пораженный нерв	Амплитуда М-ответа (мВ)	Норма (мВ)	%	Латентность (мсек)	Норма	СРВ (м/сек)	Норма	%	F (%)
Пациент 1	Right tibialis	2,4	5,8	41	4,1	6,1	45	40		94
	Right medianus	7,2	4		3	4,2	55	48		6
	Left ulnaris	6,3	6		2,9	3,3	59	51		75
Пациент 2	Right ulnaris	6,5	6		2,6	3,1	23	51	45	100
	Right tibialis	0,3	5,8	5	5,5	6,1	46	40		98
	Left tibialis	0,5	5,8	8,6	4	6,1	35	40	87	96
	Left peroneus	0,5	5,6	9	5	6,2	29	43	67	100
	Right peroneus	1,6	2,6	61	5	6,2	33	43	77	95
Пациент 3	Left tibialis	2,9	5,8	50	4,7	6,1	35	40	87	89
	Right peroneus	0		0	4,6	6,2	0		0	10
	Left peroneus	0		0	5	6,2	0			10
	Right ulnaris	5,5	6	91,7	3,3	3,2	47	51	90	83
Пациент 4	Right tibialis	4,4	5,8	75,7	3,1	6,1	33	40	83	81
	Left tibialis	6,7	5,8		3,2	6,1	38	40	95	10
	Right peroneus	1,9	2,6	73,08	5,9	6,1	37	43	86	100
Пациент 5	Right ulnaris	4,2	6	70,00	2,9	3,1	25	41	61	100
Пациент 6	Right ulnaris	3,1	6	51,7	1,7	3,1	19	41	46	100

Таблица 4.
ЭНМГ-признаки нейропатии, возникающей при применении вифенда

ЭНМГ-признак	Частота
Нарушение М-ответа	5,88%
Нарушение F-ответа	11,76%
Нарушение СРВ	11,76%
Нарушение М-ответа и СРВ	64,71%

пациентов. При этом нарушение М-ответа зарегистрировано в 9% исследований, М- и F-ответов — в 82%, М-ответа и СРВ — в 9%. Среднее значение изменения амплитуды М-ответа составило 53%. Исходя из полученных результатов можно говорить, что при данном варианте токсической нейропатии в наших наблюдениях преимущественно наблюдается аксональная дегенерация и нейропатия.

Токсическая полинейропатия на фоне применения бусульфана и метотрексата была установлена у 5 пациентов. М- и F-ответы, СРВ были изменены у всех обследованных. Среднее значение изменения амплитуды М-ответа составило 52%, среднее изменение СРВ — 56%. При данной токсической нейропатии мы наблюдали преимущественно смешанную нейропатию.

Токсическая полинейропатия на фоне применения азатиоприна была установлена у 5 пациентов. Всего ЭНМГ-признаки поражения присутствовали на 7 нервных волокнах. При этом во всех исследованиях зарегистрировано нарушение М-, F-ответов и СРВ. Среднее значение изменения амплитуды М-ответа составило 53%, среднее изменение СРВ — 73%. Таким образом, во всех случаях наблюдается снижение М-ответа. Снижение СРВ и нарушение F-ответа (снижение частоты возникновения ниже 80%) может свидетельствовать о токсических полинейропатиях, вызванных применением различных препаратов и позволяет говорить о смешанном варианте нейропатии при лечении азатиоприном в группе обследованных.



Таблица 5.
ЭНМГ-признаки поражения нервов в обследованных группах

Препарат (сочетание препаратов)	Снижение М-ответа	Снижение СРВ	Выпадение F-ответа	Возможный характер поражения
Вифенд	Присутствует	Присутствует	Отсутствует	Смешанный
Бусульфан и флударабин	Присутствует	Отсутствует	Присутствует	Аксональная дегенерация и нейропатия
Винкристин	Присутствует	Отсутствует	Отсутствует	Аксональная дегенерация
Бусульфан и метотрексат	Присутствует	Присутствует	Присутствует	Смешанное + нейропатия
Азатиоприн	Присутствует	Присутствует	Присутствует	Смешанное + нейропатия

Математическая обработка проведена с целью выяснения особенностей нейропатий при лечении различными препаратами — анализ различия частот нарушения СРВ (снижение амплитуды СРВ относительно нормы) в следующих независимых группах:

- у пациентов, принимавших винкристин, и у пациентов, принимавших вифенд: $p=0,0004$;
- у пациентов, принимавших винкристин, и у пациентов, принимавших бусульфан и метотрексат: $p=0,0008$;
- у пациентов, принимавших винкристин, и у пациентов, принимавших азатиоприн: $p=0,0000$;
- у пациентов, принимавших бусульфан и флударабин, и у пациентов, принимавших вифенд: $p=0,0001$;
- у пациентов, принимавших бусульфан и флударабин, и у пациентов, принимавших бусульфан и метотрексат: $p=0,0002$;
- у пациентов, принимавших бусульфан и флударабин, и у пациентов, принимавших азатиоприн: $p=0,0000$.

Анализ различия частот нарушения F-ответа (снижение частоты возникновения F-ответа менее 80%) следующих независимых групп:

- у пациентов, принимавших винкристин, и у пациентов, принимавших бусульфан и флударабин: $p=0,00001$;
- у пациентов, принимавших винкристин, и у пациентов, принимавших бусульфан и метотрексат: $p=0,00001$;
- у пациентов, принимавших винкристин, и у пациентов, принимавших азатиоприн: $p=0,00001$;

ЛИТЕРАТУРА

1. Политова Е.А., Заваденко Н.Н., Румянцев А.Г. Нервно-мышечные расстройства при терапии острых лейкозов и лимфом (обзор литературы) // Онкогематология. — 2013. — № 4. — С. 24-31.
2. Daun H. Polyneuropathies as a diagnostic and therapeutic task // Fortschr. Med. — 1977. — Bd. 95. — N 14. — S. 935-943.
3. Au W., Mak W., Ho S. L., Leung S. Y., Kwong Y. L.: Reversible paraneoplastic neuropathy associated with T-cell large granular lymphocyte leukemia // Neurology. — 2004. — Vol. 63, N 3. — P. 588-589.
4. Bahl A., Chakrabarty B., Gulati S., Raju K., Raja A., Bakhshi S. Acute onset flaccid quadriplegia in pediatric non-Hodgkin lymphoma: vincristine induced or Guillain-Barre syndrome? // Pediatr Blood Cancer. — 2010. — Vol. 55, N 6. — P. 1234-1235.
5. Brigo F., Balter R., Marradi P., Ferlisi M., Zaccaron A., Fiaschi A. et al. Vincristine-related neuropathy versus acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia // J. Child Neurol. — 2012. — Vol. 27, N 7. — P. 867-874.

- у пациентов, принимавших вифенд, и у пациентов, принимавших бусульфан и флударабин: $p=0,0004$;

- у пациентов, принимавших вифенд, и у пациентов, принимавших бусульфан и метотрексат: $p=0,0008$;

- у пациентов, принимавших вифенд, и у пациентов, принимавших азатиоприн: $p=0,0001$.

Заключение

По результатам ЭНМГ получено снижение М-ответа, статистически значимые различия частот нарушения СРВ и F-ответа у обследованных пациентов, что может свидетельствовать об особенностях поражения нервов на фоне приемов различных химиопрепаратов, использованных в группе онкологических пациентов (табл. 5). Нередко смешанный вариант поражения (аксональный, демиелинизирующий) мог быть результатом длительного лечения различными препаратами и влиянием собственно онкологического процесса.

Выводы

Показан сложный характер токсических полинейропатий в детской онкологии, индуцированных химиопрепаратами, что, по нашему мнению, можно объяснить особенностями токсического воздействия различных препаратов на периферическую нервную систему. Дальнейшие исследования, выполненные в динамике на больших группах пациентов, должны уточнить механизм, частоту, сопутствующие факторы и варианты нарушений.

6. Chang Y., Yoon H., Cho J., Sung K. Spinal MRI of vincristine neuropathy mimicking Guillain-Barre syndrome // Pediatr. Radiol., 2003. — Vol. 33, N 11. — P. 791-793.

7. Darnel R., Posner J. Paraneoplastic syndromes of the nervous system // New Engl. J. of Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 1543-1554.

8. Lanzkowsky Ph. Manual of pediatric hematology and oncology. Fourth Edition. Elsevier Inc., 2007. — 832 p.

9. Aminoff M. Aminoffs Electrodiagnosis in Clinical Neurology. Sixth Edition, Elsevier Inc., 2012. — P. 233-325.

10. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — С. 268-270.

11. Катц Б. Нерв, мышца и синапс. — М.: Мир, 1968. — С. 34-35.

12. Левин О.С. Полиневропатии: клиническое руководство. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — С. 496.

13. Николаев С.Г., Банникова И.Б. Электромиографическое исследование в клинической практике (методики, анализ, применение) / Ивановская государственная медицинская академия, Иваново. — 1998. — С. 120.

14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — С. 459.