

**ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И ЛЕЧЕНИЕ
ПОЛИНЕЙРОПАТИИ**

Каххарова Насибахон Ходжиакбаровна

Каюмов Абдурахмон Абдумавлянович

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр гематологии
nasibakahharova84@gmail.com

Введение. Основой индукционной химиотерапии (ХТ) первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) является применение метотрексата в высоких дозах. Оптимальной стратегией консолидации является высокодозная ХТ с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Наиболее эффективным режимом кондиционирования являются комбинации химиопрепаратов с включением тиотепы.

Цель: предоставить собственный опыт применения ауто-ТГСК/ТВС у больных ПДВККЛ ЦНС.

Методы. С 2020 по 2022 г. в проспективное исследование CNS-2015 было включено 20 больных в возрасте от 20 до 52 лет (медиана 42 года). Соотношение мужчины/женщины = 13/7. Соматический статус у 17 (85 %) больных соответствовал 0–1 баллу по шкале ECOG и только у 3 (15 %) — 4 баллам. Согласно критериям прогностической системы MSKCC, 18 (90 %) больных были отнесены к группе низкого риска и 2 (10 %) больных — к группе среднего риска.

Результаты. Всем больным, включенным в исследование, было проведено 3–5 циклов ХТ с метотрексатом в высоких дозах, винкристином, прокарбазином и ритуксимабом (R-MPV) и выполнена ауто-ТГСК с режимом кондиционирования ТВС (тиотепа, бусульфан, циклофосфамид). Перед началом ауто-ТГСК у 15 из 20 больных, у которых полностью завершили индукционную ХТ, была достигнута полная ремиссия, а у 5 — частичная ремиссия. У 5 больных с исходным частичным ответом после ауто-ТГСК удалось достичь полной ремиссии. Всем больным проводилась поддерживающая терапия темозоломидом в течение 2 лет. При медиане наблюдения 17 (1–46) месяцев 18 больных живы и находятся в ремиссии

заболевания. Двое больных, у которых развился рецидив заболевания (+4 и +5 месяцы после ауто-ТГСК) и не было ответа на вторую линию ХТ и лучевую терапию, умерли через 24 и 26 месяцев после ауто-ТГСК.

Полинейропатия - одна из самых распространенных болезней периферической нервной системы. Полинейропатии - это группа заболеваний, характеризующаяся множественным и диффузным поражением корешков, сплетений и периферических нервов.

В зависимости от того, какие нервные волокна в большей степени вовлекаются в патологический процесс, возникают следующие жалобы:

- чувствительные симптомы: пациента беспокоят онемение, покалывание, жжение, «ползание мурашек» в кистях и/или стопах; неустойчивость при ходьбе, усиливающаяся в темноте и при закрытии глаз;
- двигательные симптомы: развивается неловкость, слабость в кистях и/или стопах; похудание мышц рук и ног; нарушение мелкой моторики (сложности при застегивании пуговиц и молнии, завязывании шнурков и т.д.); затруднения при ходьбе («шлепанье» стоп, трудности при подъеме и спуске с лестницы и т.д.);
- вегетативные симптомы: колебание цифр артериального давления, «перебои» в работе сердца, запоры или диарея, сухость кожи или повышенная потливость, снижение либидо, нарушение эрекции.

При полинейропатии может происходить как изолированное поражение определенного типа нервных волокон, так и их сочетание, что приводит к появлению разнообразной клинической картины.

Как развивается полинейропатия? По скорости развития выделяют:

- острые полинейропатии (развитие в течение < 4-х недель): наиболее частой причиной является синдром Гийена-Барре;
- подострые полинейропатии (развитие в течение 4-8 недель);
- хронические полинейропатии (развитие в течение > 8 недель): частыми причинами является сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, недостаток витаминов группы В, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, наследственные причины и др.

Каковы причины развития полинейропатии? Наиболее частыми причинами полинейропатии в развитых странах являются сахарный диабет и злоупотребление алкоголем. Другими возможными причинами могут быть:

- соблюдение диеты, неправильное питание, вегетарианство, приводящие к развитию дефицита витаминов группы В12;
- проведение химиотерапии, использование нейротоксичных препаратов, реже - интоксикация тяжелыми металлами и др.;
- аутоиммунное поражение периферических нервов с развитием дизиммунных нейропатий (синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, парапротеинемические полинейропатии, мультифокальная моторная нейропатия и др.);
- хронические соматические заболевания: системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена и др.), хроническая почечная или печеночная недостаточность, патология щитовидной железы и др.;
- инфекционные заболевания (Лайм-боррелиоз, ВИЧ-инфекция, нейросифилис);
- онкологические заболевания с развитием паранеопластического процесса;
- наследственные нейропатии (наследственные моторно-сенсорные нейропатии, наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления, транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия, порфирийная полинейропатия и др.).

Важно как можно раньше уточнить причину полинейропатии, т.к. от этого зависит прогноз и тактика лечения!!!

Какими методами диагностики можно выявить полинейропатию? Обследование пациента с полинейропатией

начинается с консультации невролога, в ходе которой врач проводит анализ жалоб и анамнестических сведений, оценивает неврологический статус. При наличии субъективных и объективных симптомов, указывающих на наличие полинейропатии, врачом назначается обследование: электронейромиография (ЭНМГ) - основной инструментальный метод диагностики болезней периферических нервов, который не только подтверждает факт поражения нервов, но и определяет характер их повреждения (демиелинизирующий, аксональный, с блоками проведения).

В сложных диагностических случаях врач может рекомендовать проведение УЗИ периферических нервов, МРТ сплетений с контрастированием, диагностическую люмбальную пункцию,

морфологическое исследование нерва (биопсия). Для уточнения причин, вызвавших распространенное поражение периферических нервов необходимо тщательное обследование:

- комплексное лабораторное исследование крови: минимальный объем - развернутый общий и биохимический анализ крови, RW, анти-ВИЧ, HBsAg и анти-HCV, уровень витаминов B1, B6, B9, B12, гомоцистеин (при необходимости, в каждом случае индивидуально, спектр лабораторного обследования расширяется)
- при подозрении на наследственную neuropathic - молекулярно-генетический анализ (поиск мутаций в гене PMP22, панель «нервно-мышечные заболевания» или полное геномное секвенирование) и т.д.;
- электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией + freelite;
- люмбальная пункция с общим анализом ликвора;
- инструментальное общесоматическое обследование, в том числе онкоскрининг (КТ легких, УЗИ молочных желез, маммография, УЗИ простаты и мошонки, ЭГДС, колоноскопия, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ПЭТ-КТ и т.д.).

План обследования составляется индивидуально! Важно помнить, что в каждом третьем случае после тщательного обследования уточнить причину полинейропатии не удастся – в этом случае диагностируется идиопатическая полинейропатия!!!

Какие методы лечения разработаны при полинейропатии? С позиций доказательной медицины не для всех полинейропатий разработано патогенетическое лечение. Так, при диабетической полинейропатии, прежде всего, необходим тщательный контроль уровня глюкозы крови и соблюдение всех рекомендаций лечащего эндокринолога. При токсической, например, алкогольной полинейропатии, лечение начинается с полного отказа от вредной привычки. При обнаружении дефицитарной полинейропатии проводят витаминотерапию, а также устраняют причины, вызывающие развитие заболевания. Патогенетическая терапия (т.е. терапия, направленная на коррекцию механизмов развития заболевания) является основной в лечении дизиммунных полинейропатий (синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, парапротеинемические полинейропатии, мультифокальная моторная neuropathic и др.). В зависимости от типа дизиммунной neuropathic, в индивидуальном порядке, учитывая все

нюансы заболевания, подбирается оптимальный метод лечения или их сочетание. Разработаны следующие методы патогенетической терапии дизиммунных нейропатий: гормонотерапия (применение высоких доз глюкокортикостероидных препаратов), высокообъемный плазмаферез, высокодозная внутривенная иммунотерапия, а также применение цитостатиков и препаратов моноклональных антител.

В настоящее время разработана патогенетическая терапия и для некоторых наследственных полинейропатий:

- Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП) – трансплантация печени, стабилизация молекулы транстиретина;
- Болезнь Фабри – фермент-заместительная терапия;
- Порфирийная полинейропатия – аргинат гема.
- Болезнь Рефсума – диетотерапия, плазмаферез.

Симптоматическая терапия используется для устранения неприятных чувствительных ощущений (онемения, жжения, жгучей боли) при полинейропатии. Рекомендованы местные анестетики, антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоидные анальгетики, а также психотерапия. Восстановительно-реабилитационные методы лечения (чрескожная электронейростимуляция, акупунктура, биологическая обратная связь, интервенционные методы, массаж, физиотерапия, баланстерапия, роботизированная терапия) занимает важное место в коррекции неврологических нарушений при полинейропатии.

Лечение. Лечение полинейропатии включает в себя максимально возможное устранение причины, приведшей к её развитию.

Так, если имеется диабетическая полинейропатия, то необходимо строго и постоянно контролировать сахар крови, находиться под наблюдением врача-эндокринолога, чтобы не допускать декомпенсации основного заболевания. Если полинейропатия развилась на почве алкоголизма, надо полностью отказаться от приема алкоголя. Необходимо наладить питание и провести лечение витаминами при развившемся их дефиците.

Лечение полинейропатий, в основе которых лежат аутоиммунные процессы называют патогенетической терапией. При этом лечение также индивидуализировано и подбирается в зависимости от типа. Для некоторых наследственных полинейропатий также разработана терапия с учетом патогенеза заболевания:

- при болезни Фабри применяется заместительная терапия ферментами;

- порфириная полинейропатия назначается аргинат гема, исключается применение у пациента порфириногенных лекарственных препаратов;
- при болезни Рефсума рекомендуется диета, при которой исключают зеленые овощи, содержащие хлорофилл, а накопление фитановой кислоты удается устранить с помощью сеансов плазмафереза.
- широко используется симптоматическая терапия для лечения неприятных ощущений, вызванных полинейропатией, таких как онемение, жжение, ползание мурашек, боли.
- врачи используют в своей практике анестетики, анальгетики, антиконвульсанты.
- применяются методы психотерапии, иглорефлексотерапии, БОС (биологическая обратная связь).
- назначают также лечение физическими факторами, а именно: массаж, физиотерапия, электронейростимуляция, механо- и роботизированная терапия, которые позволяют снизить количество и дозы лекарственных препаратов, купировать симптомы и достичь эффектов в более быстрые сроки.
- болевания, с учетом всех нюансов механизма болезни и индивидуальных особенностей пациента. Это лечение высокими дозами глюкокортикоидных гормонов, использование в лечении цитостатиков и препаратов моноклональных антител, проведение высокодозной внутривенной иммунотерапии препаратами иммуноглобулина человеческого класса G и высокообъемного программного плазмафереза. В результате токсического действия цитостатиков на периферическую нервную систему выделяют несколько разновидностей возможных клинических проявлений. Химиоиндуцированные полинейропатии в большинстве являются аксонопатиями. Так как при поражении аксона страдает главным образом транспортная функция осевого цилиндра, осуществляемая аксоплазматическим током, несущим в направлении от мотонейрона к мышце и обратно ряд биологических субстанций, необходимых для нормального функционирования нервных и мышечных клеток, в процесс вовлекаются в первую очередь нервы, содержащие наиболее длинные аксоны. Поэтому нарушение двигательных и сенсорных функций дебютирует с нижних конечностей

Для аксональных полинейропатий характерно более медленное развитие, дистальный тип распределения мышечной слабости в нижних конечностях и более позднее вовлечение проксимальных участков, сохранность на ранних стадиях сухожильных рефлексов, частое расстройство болевой и температурной чувствительности, расстройство вегетативных функций, быстрое появление амиотрофий. В большинстве случаев наблюдается сенсо-моторный дефицит. Восстановление часто бывает неполным и медленным путем регенерации аксонов или разрастания концевых ветвей сохранившихся аксонов, которые берут на себя функцию утраченных

Заключение. Режим R-MPV является эффективным методом лечения больных ПДВККЛ ЦНС, не сопровождающийся тяжелой токсичностью. Применение высокодозной ХТ по программе ТВС позволяет достичь высокой частоты ремиссий, при этом смертность, связанная с лечением, в группе больных, включенных в протокол, была равна 0 %.

Литература

1. Михеев А. В. Оценка токсичности программной химиотерапии протокола БФМ-90(М) у детей с острым лимфобластным лейкозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 2004. — 26 с.
2. Делягин В. М., Сердюк О. А., Корепанова Е. А., Мякишева Т. А. Состояние нервно-мышечного аппарата у детей на фоне химиотерапии по данным электрофункциональных методов исследования // *Практ. медицина.* — 2014. — № 3 (79). — С. 85-89.
3. Семенова А. И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) // *Практ. онкология.* — 2009. — № 10 (3). — С. 168-176.
4. 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.
5. Касаткина Л. Ф., Гильванова О. В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. — М. : Медика, 2010. — 416 с.
6. Левин О. С. Полинейропатии : клин. руководство. — М. : Медицинское информационное агентство, 2005. — 496 с.
7. Argov Z., Mastaglia F. L. Drug-induced peripheral neuropathies // *British Medical J.* — 1979. — Vol. 1. — P. 663-666.

8. Ramchandren S., Leonard M., Mody R. J. et al. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia // J. of the Peripheral Nervous System. — 2009. — Vol. 14. — P. 184-189.
9. Ocean A. J., Vhadat L. T. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies // Support Care Cancer. — 2004. — Vol. 12. — P. 619-625.
10. Холодова Н. Б., Сотникова В. М., Доброволь-ская Н. Ю., Пократова Ю. А. Особенности клинических проявлений и лечения полинейропатии, развившейся после химиотерапии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2013. — № 5. — С. 20-24.