

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-41-49

Цитирование: Выхованец Н. Ю., Алёшечкин П. А., Томаш Л. А., Шевченко А. С., Краснянская Л. А., Шулик А. И. Ранние и отдаленные неврологические осложнения химиотерапии в онкологии (обзор литературы). Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (4) : 41–49.

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н. Ю. Выхованец¹, П. А. Алёшечкин¹, Л. А. Томаш¹, А. С. Шевченко¹, Л. А. Краснянская², А. И. Шулик¹

¹ Министерство Здравоохранения Донецкой Народной Республики ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

² ГБУ «Городская клиническая больница № 2 «Энергетик», Донецк, Донецкая Народная Республика

Аннотация: Проведен анализ клинических проявлений осложнений, обусловленных токсическим действием, применяемых при лечении злокачественных новообразований химиотерапевтических препаратов. Разнообразие клинической симптоматики, развивающейся на фоне химиотерапии злокачественных новообразований, приводит к трудностям в проведении дифференциальной диагностики первичного неврологического заболевания и выявлении осложнения на фоне лечения. Тяжесть данных осложнений зависит от ряда факторов, в том числе применяемого препарата, его дозировки и длительности применения, использования различных методик комбинированной терапии и лучевых методов, а также наличия у пациентов коморбидной патологии. Четкое понимание механизмов развития нейротоксичности и своевременная диагностика таких состояний является приоритетной задачей современной клинической медицины. Современные методы лечения пациентов с ЗНО, должны основываться на мультидисциплинарном врачебном подходе, включающем комплекс мероприятий по предотвращению нежелательных токсических эффектов лечения, стратификации индивидуальных рисков летальности и разработке методов реабилитации и диспансеризации.

Ключевые слова : злокачественные новообразования, химиотерапевтические препараты, нейротоксичность.

ВВЕДЕНИЕ

В лечении злокачественных новообразований (ЗНО) широко применяются различные методы химиотерапии. Несмотря на высокую эффективность химиотерапии (ХТ) в лечении новообразований, у пациентов могут возникать различные осложнения, обусловленные токсическим действием применяемых лечебных препаратов [1–3]. Осложнения часто возникают со стороны сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем организма человека [4]. По данным ряда научных исследований, у 15–30 % больных после ХТ могут возникать неврологические расстройства [5]. Зачастую это связано с агрессивной анти-неопластической терапией нейротоксичными препаратами [6]. Тяжесть данных осложнений зависит от ряда факторов, в том числе применяемого препарата, его дозировки и длительности применения, использования различных методик комбинированной терапии и лучевых методов, а также наличия у пациентов коморбидной патологии [5]. Осложнения возникают как в результате прямого токсического воздействия препаратов на нервную систему, так и вследствие метаболических нарушений, формирующихся в организме человека через определенное время после лечения [7]. Проявления нейротоксичности варьируют от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нейромышеч-

ной блокады до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса [6]. Важной практической задачей при этом является своевременное выявление осложнений в процессе ХТ и оперативное их лечение. Современные методы лечения пациентов с ЗНО, должны основываться на мультидисциплинарном врачебном подходе, включающем комплекс мероприятий по предотвращению нежелательных токсических эффектов лечения, стратификации индивидуальных рисков летальности и разработке методов реабилитации и диспансеризации.

ОБЗОР ОСНОВНЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ

Для улучшения понимания причинно-следственной связи развития нейротоксических осложнений, возникающих в процессе лечения ЗНО, нами приведены обобщенные данные о химических препаратах, используемых в клинической практике при лечении новообразований. К препаратам, которые могут вызывать нейротоксичность относятся цисплатин [8]. Это типичный алкилирующий агент, применяемый при лечении рака яичников, яичек, шейки матки, мочевого пузыря, легких, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи. После введения в организм человека этот

Обзоры и аналитика

препарат часто приводит к возникновению периферической нейропатии и ототоксичности [9]. При возникновении сенсорных нейропатий преимущественно поражаются нейроны большого диаметра. Симптомы в основном возникают в результате повреждения дорсального корешкового ганглия и характеризуются подострым развитием, неболезненным онемением и парестезией в конечностях [5]. Онемение начинается с дистальных отделов пальцев нижних конечностей, распространяется на пальцы и в дальнейшем переходит на проксимальные отделы ног и рук. При оценке нервной проводимости отмечается снижение амплитуды сенсорных потенциалов действия и длительные сенсорные задержки, что соответствует сенсорной аксонопатии. При проведении биопсии выявляется демиелинизация или потеря аксонов нервных волокон [5]. После прекращения лечения цисплатином паранеопластические нейропатии, как правило, продолжают прогрессировать. У некоторых пациентов в сыворотке крови обнаруживаются антинейрональные антитела (анти-Hu) [10]. Пациенты с аутоиммунными нейропатиями часто имеют клинические признаки основного заболевания соединительной ткани, и аутоиммунные антитела обычно присутствуют в сыворотке крови [10]. Существует выраженная индивидуальная восприимчивость к развитию цисплатин-индуцированных нейропатий. Как правило, нейропатии развиваются у пациентов после кумулятивных доз цисплатина, составляющих 400 мг/м² и более [8]. Увеличение дозы цисплатина не приводит к усилению тяжести нейропатии. Пациенты с легкой степенью нейропатии могут продолжать получать полные дозы цисплатина. Когда нейропатия приобретает более тяжелые степени течения, лечащий врач должен снизить дозу препарата или полностью прекратить и заменить его менее нейротоксичными средствами [8]. Эффективность курса лечения зависит от переносимости пациентом препаратов. Кроме этого, при выраженном нейротоксическом действии медикаментов может возникать необходимость их смены.

Цисплатин может вызывать ототоксичность, приводящую к высокочастотной сенсоневральной потере слуха и возникновению шума в ушах [9]. Токсичность обусловлена потерей периферических рецепторов в Кортиевом органе и зависит от величины применяемой дозы препарата. Аудиометрическая потеря слуха наблюдается у 74–88 % пациентов, получающих цисплатин, а симптоматическая возникает у 16–20 % больных [9]. Цисплатин также может вызывать вестибулопатию, приводящую к атаксии и головокружению. Применение аминогликозидов в лечении может усугубить вестибулопатию [11]. Внутриаартериальная инфузия цисплатина при опухолях головы и шеи вызывает краниальный паралич примерно у 6 % пациентов [12]. Внутрикаротидная инфузия цисплатина, также может вызывать глазную токсичность. Иногда после применения препарата может возникать ретинопатия, неврит зрительного нерва и нарушение цветовосприятия из-за дисфункции колбочек сетчатки [13]. К осложнениям данного препарата относят и миелотоксичность, сопровождающуюся парестезиями в верхней

части спины и конечностях при сгибании шеи. Он наблюдается у 20–40 % пациентов, получающих цисплатин [14]. Как правило, этот симптом появляется у пациентов после нескольких недель или месяцев лечения и спонтанно проходит через несколько месяцев после отмены препарата [15]. Считается, что он возникает в результате преходящей демиелинизации задних столбов или валлеровской дегенерации центральных проекций дорсального корешкового ганглия [7]. В некоторых случаях цисплатин вызывает энцефалопатию, которая сопровождается судорогами и очаговыми неврологическими симптомами, включая корковую слепоту [13]. Энцефалопатия, чаще развивается после внутриаартериального введения препарата. Ее следует отличать от метаболической энцефалопатии, которая может возникнуть в результате водной интоксикации, вызванной регидратацией [8]. Цисплатин также может вызывать сосудистую токсичность, приводящую к инсультам [12]. Другие редкие осложнения включают нарушение вкуса и миастенический синдром. Кроме этого, цисплатин может оказывать долгосрочное негативное влияние на когнитивные функции человека [12].

При проведении химиотерапии широко применяется метотрексат [16]. Это ингибитор дигидрофолат-редуктазы, используемый для лечения широкого спектра онкологических заболеваний, включая лейкозы, лимфомы, хориокарциному, рак молочной железы, рак легких, саркомы, лимфомы центральной нервной системы и лептоменингеальные метастазы [17]. Степень нейротоксичности этого препарата зависит от дозы, пути введения и применения других сопутствующих терапевтических методов. Асептический менингит является наиболее распространенной нейротоксичностью, связанной с интратекальной терапией метотрексатом [18]. Это осложнение возникает у 10–50 % пациентов принимающих метотрексат [17]. Симптомы обычно начинаются через 2–4 часа после введения препарата и могут продолжаться в течение 12–72 часов. Нейротоксичность, приводящая к асептическому менингиту, характеризуется головной болью, ригидностью мышц затылка, болью в спине, тошнотой, рвотой, лихорадкой и вялостью [18]. В люмбальном пункциате обнаруживается плеоцитоз и повышенное содержание белка. У большинства пациентов эти симптомы проходят с течением времени. В научной литературе встречаются сообщения об отсроченной, диссеминированной, некротизирующей лейкоэнцефалопатии, которая возникает через несколько месяцев после лечения [19]. Особенно это касается пациентов, получавших высокие кумулятивные дозы интратекального метотрексата в сочетании с радиотерапией всего мозга [20]. Асептический менингит можно предотвратить, вводя метотрексат вместе с гидрокортизоном или используя пероральные кортикостероиды [19]. Имеются сообщения, о том, что пациенты с асептическим менингитом впоследствии без осложнений прошли курс лечения метотрексатом [18].

К менее распространенным осложнениям интратекального метотрексата относится поперечная миелопатия [21]. При возникновении этого осложнения у пациентов

возникает боль в спине или ноге, за которой следует паралич, потеря чувствительности и дисфункция анального сфинктера [22]. Эти симптомы обычно возникают в период от 30 минут до 48 часов после лечения. В некоторых случаях симптомы могут появляться через несколько недель после начала лечения [23]. Это осложнение чаще встречается у пациентов, получающих одновременную радиотерапию с приемом этого препарата, или при длительном лечении интратекальным метотрексатом [21].

Острая и подострая нейротоксичность, а также лейкоэнцефалопатия с очаговыми нарушениями, напоминающими инсульт, может быть выявлена по данным магнитно-резонансной томографии. К признакам этих осложнений относят гиперинтенсивность диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), которая может не ограничиваться типичными сосудистыми территориями. Аномалии ДВИ можно увидеть в подкорковом или глубоком перивентрикулярном белом веществе, мозолистом теле, коре головного мозга, мозжечке и таламусе. Изменения ДВИ при нейротоксичности, вызванной метотрексатом, представляют собой обратимую церебральную дисфункцию с сопутствующим цитотоксическим отеком и нарушением метаболизма, а не ишемическое структурное повреждение. Случайная передозировка метотрексата (более 500 мг) обычно приводит к миелопатии и энцефалопатии с летальным исходом [22]. Использование быстрого дренажа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), вентрикулолюмбальной перфузии, высоких доз лейковорина и щелочного диуреза позволяет улучшить состояние пациентов. Описаны случаи необратимой атрофии мозжечка после интратекального метотрексата [23].

При применении низких доз метотрексата около 20 % пациентов, могут испытывать головную боль, головокружение, дисфорию и незначительные когнитивные нарушения [21]. Имеются данные о том, что почечная недостаточность и пожилой возраст являются факторами риска нейротоксичности [2]. Пероральный метотрексат также может привести к острому очаговому неврологическому дефициту и аномальным результатам визуализации, соответствующим обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Симптомы обычно проходят после прекращения приема метотрексата. Нейротоксичность, характеризующаяся дизартрией, дисфункцией походки, дисметрией и слабостью, также была описана после подкожного введения низких доз метотрексата при ревматоидном артрите. Однако симптомы были обратимыми и проходили после прекращения лечения [21].

Высокие дозы метотрексата могут вызывать острую, подострую или хроническую нейротоксичность [23]. Острая нейротоксичность характеризуется сонливостью, спутанностью сознания и судорогами в течение 24 часов после начала лечения. Симптомы обычно проходят спонтанно без последствий, и пациенты могут продолжать получать этот препарат [22]. Ежедневное лечение высокими дозами метотрексата может вызвать подострый «инсультоподобный» синдром, характеризующийся переходящими очаговыми неврологическими нарушениями,

спутанностью сознания и иногда судорогами. Как правило, расстройство развивается через несколько дней после приема высоких доз метотрексата, длится от 15 минут до 72 часов и спонтанно проходит без клинических последствий. Нейровизуализационные исследования и ЦСЖ обычно нормальные, но электроэнцефалограмма (ЭЭГ) может показать диффузное замедление. При последующем приеме метотрексата энцефалопатия не возобновляется. Патогенез этого синдрома неизвестен, но может быть связан с нарушением метаболизма глюкозы в головном мозге.

Основным отсроченным осложнением терапии метотрексатом является лейкоэнцефалопатия [19]. Хотя этот синдром может быть вызван только интратекальным или высокодозным системным метотрексатом, он усугубляется радиотерапией, особенно если радиотерапия назначается до или во время лечения метотрексатом. Симптомы развития когнитивных нарушений появляются через месяцы или годы после лечения препаратом. Клиническая картина варьируется от легкой неспособности к обучению до тяжелой прогрессирующей деменции, сопровождающейся сонливостью, судорогами, атаксией и гемипарезом [18]. Компьютерная томография (КТ) и МРТ показывают атрофию головного мозга и диффузные поражения белого вещества. Патологические поражения варьируются от потери олигодендроцитов и глиоза до некротической лейкоэнцефалопатии. Состояние многих пациентов стабилизируется или улучшается после прекращения приема метотрексата. Однако у некоторых пациентов течение заболевания может прогрессировать и приводить к смерти [22]. Причина возникновения лейкоэнцефалопатии до настоящего времени мало изучена. В исследованиях на мышиных моделях установлено, что метотрексат активирует микроглию и астроциты в белом веществе, что приводит к истощению миелинообразующих клеток и возникновению стойкого дефицита миелинизации [18]. Исследования также показывают, что генетические полиморфизмы метаболизма метионина, который необходим для миелинизации, может быть фактором риска нейротоксичности, вызванной метотрексатом [18].

В лечении ЗНО часто применяется пеметрексед. Как известно, это антифолат, который используется отдельно или в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами для лечения злокачественной мезотелиомы и немелкоклеточного рака легких. Он вызывает сенсорную нейропатию, которую можно профилактически лечить приемом витамина B₁₂ и фолатов.

При проведении химиотерапии используется оксалиплатин. Это платиновый комплекс третьего поколения, который обладает активностью против устойчивых к цисплатину опухолевых клеток [24]. Он используется для лечения колоректального рака. У большинства пациентов возникает острая переходящая нейропатия, которая характеризуется чувствительностью к холоду, дискомфортом в горле, неприятными ощущениями при глотании холодной жидкости и мышечными судорогами. Симптомы могут возникать во время инфузии и обычно достигают пика через 2–3 дня после начала лечения. Это осложнение

Обзоры и аналитика

чаще возникает при дозах 130 мг/м². Примерно у 50–90 % пациентов после начала применения этого препарата возникает сенсорная нейропатия [25]. Лечебная тактика, которая применяется для предотвращения или минимизации нейротоксичности при применении оксалиплатина, включает прекращение введения препарата с последующим повторным его применением, но с уменьшением дозы и увеличением продолжительности времени его инфузии [26]. В руководстве по клинической практике Американского общества клинической онкологии за 2020 год даны рекомендации по лечению нейропатии дулоксетином. Данные о средствах для профилактики нейропатии вызванной оксалиплатином отсутствуют [25].

Таксаны используются для лечения различных видов ЗНО. Они содержат растительный алкалоид, который ингибирует функцию микротрубочек, что приводит к остановке митоза. Паклитаксел вызывает периферическую нейропатию, которая возникает у 60 % пациентов, получающих 250 мг/м² препарата [1]. Нейротоксичность характеризуется преимущественно симметричной сенсорной аксональной нейропатией, затрагивающей как крупные, так и мелкие нервные волокна. Симптомы обычно развиваются через 1–3 недели после начала лечения [27]. У пациентов появляются жгучие парестезии рук и ног и потеря рефлексов. У некоторых больных через 2–3 дня после курса паклитаксела развивается болевой синдром, преимущественно в области туловища и бедер. Реже паклитаксел может привести к моторной нейропатии, которая затрагивает проксимальные мышцы, онемению мимических мышц в области рта и вегетативной нейропатии [28]. В редких случаях паклитаксел вызывает зрительные скотомы, нейропатии зрительного нерва, судороги, параличи голосовых связок, транзиторные энцефалопатии или фантомные боли в конечностях у пациентов с предшествующей ампутацией [1]. Невропатии при применении доцетаксела встречаются реже, но у некоторых пациентов развиваются сенсорные и моторные невропатии, аналогичные паклитакселу. Иногда доцетаксел может вызывать симптом Лермитта. Паклитаксел в высоких дозах (более 600 мг/м²) может привести к острой энцефалопатии и смерти в период от 7 до 23 дней после лечения [1]. Нейротоксическое действие паклитаксела и доцетаксела усиливается при сочетании с цисплатином. Липосомальная инкапсуляция паклитаксела может снизить частоту нейротоксичности. В руководстве по клинической практике Американского общества клинической онкологии за 2020 год даны рекомендации по лечению нейропатии дулоксетином [29].

При лечении ЗНО часто применяются алкалоиды вина, в частности винкристин и винорелбин. Винкристин используется для лечения многих видов ЗНО, включая лейкомию, лимфомы, саркомы и опухоли мозга [30]. К осложнениям этого препарата относят аксональную нейропатию, которая возникает в результате нарушения аксонального транспорта при разрушении микротрубочек и нейрофиламентов [30]. В нейропатию могут вовлекаться, как сенсорные, так и моторные волокна. Клинические признаки аксональной

нейропатии похожи на нарушения, возникающие при диабетической нейропатии. Самыми ранними симптомами являются парестезии в кончиках пальцев и стопах, а также мышечные судороги. Эти симптомы могут возникнуть после нескольких недель лечения или даже после прекращения приема препарата и сохраняются в течение нескольких месяцев до улучшения состояния человека. Тяжелые невропатии могут развиваться у пожилых пациентов, страдающих кахексией, у лиц ранее получавших облучение периферических нервов, а также у тех, кто имеет предшествующие неврологические заболевания, такие как болезнь Шарко-Мари-Тута [31]. Тяжесть периферической нейропатии, связанной с винкристином, носит кумулятивный характер и возникает у большинства пациентов после получения общей дозы более 4 мг/м². Пациенты с легкими невропатиями могут получать полные дозы винкристина. В случае если нейропатия усиливается, то доза препарата должна снижаться, или прием его полностью прекращается [30]. Винкристин также может вызывать очаговые невропатии, в редких случаях – фульминантную нейропатию с тяжелым квадрипарезом, которая имитирует синдром Гийена-Барре [31]. Для лечения пациентов с нейропатией, вызванной винкристином, часто применяется глютамин. У пациентов, получающих винкристин, часто развивается вегетативная нейропатия, которая сопровождается болью в животе и запорами. Впоследствии может возникнуть паралитический илеус [31]. В связи с неблагоприятными желудочно-кишечными эффектами пациенты, получающие винкристин, должны принимать профилактические средства для размягчения стула и слабительные средства. У некоторых пациентов может развиваться импотенция, постуральная гипотензия и атонический мочевой пузырь [30]. При применении винкристина иногда могут наблюдаться краниальные невропатии. При этом в процесс вовлекается глазодвигательный нерв, что приводит к птозу и офтальмоплегии [30]. Винкристин также может вызвать повреждение сетчатки и ночную слепоту [30]. Некоторые пациенты могут испытывать боль в челюсти и околоушной области [32]. Осложнения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) встречаются редко, поскольку винкристин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер [33]. В редких случаях винкристин может вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, что приводит к гипонатриемии, спутанности сознания и судорогам [31]. Также могут возникать осложнения со стороны ЦНС, не связанные с синдромом неправильной секреции антидиуретического гормона. К ним относятся судороги, энцефалопатия, обратимая задняя лейкоэнцефалопатия, преходящая корковая слепота, атаксия, атетоз и синдром Паркинсона [30].

Родственные алкалоиды винки, такие как виндезин, винбластин и винорелбин, обладают меньшей нейротоксичностью. Это может быть связано с различиями в липидной растворимости, плазменном клиренсе, терминальном периоде полураспада и чувствительности аксоплазматического транспорта [34]. Винорелбин – это полусинтетический аналог винбластина, который часто используется

для лечения пациентов с раком молочной железы и легких. Этот препарат вызывает легкие парестезии примерно у 20 % пациентов [34].

К препаратам, которые иногда вызывают нейротоксичность при лечении ЗНО, относится аспарагиназа. Препарат в основном используется для лечения острой лимфоцитарной лейкемии [35]. Прямая нейротоксичность при использовании препарата в обычных дозах встречается редко, поскольку он плохо преодолевает гематоэнцефалический барьер. Однако препарат может влиять на коагуляцию, вызывая геморрагические и тромботические осложнения, включая тромбоз сагиттального синуса и инфаркт головного мозга [1]. Эти осложнения обычно возникают через несколько недель после начала лечения [5]. У пациентов могут наблюдаться головные боли, судороги и очаговые неврологические нарушения. Иногда у пациентов встречается папилледема в результате повышения внутричерепного давления [1]. При проведении МРТ может быть обнаружен венозный инфаркт, который часто бывает геморрагическим [1]. Для лечения осложнения часто применяется антикоагуляция гепарином. В высоких дозах аспарагиназа может вызвать обратимую энцефалопатию [7]. В некоторых публикациях встречаются сообщения о судорогах после применения этого препарата [7].

Цитозин-арабинозид также относится к препаратам, которые иногда вызывают нейропатию. Это аналог пириимидина, используемый для лечения лейкозов и лимфом [35]. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер после внутривенного введения [33]. Высокие дозы (от 1 до 3 г/м² через 12–24 часа) могут вызвать острый мозжечковый синдром примерно у 10–25 % пациентов [25]. Особенно склонны к развитию мозжечкового синдрома пациенты старше 40 лет с нарушением функции печени или почек [25]. Как правило, у пациентов, получающих препарат, развивается сонливость и иногда энцефалопатия через 2–5 дней после окончания лечения. Впоследствии появляются мозжечковые нарушения [25]. Они варьируются от легкой атаксии до тяжелой транзиторной атаксии с неспособностью сидеть или ходить без посторонней помощи. В дополнение к мозжечковым синдромам могут появляться судороги [25]. При проведении нейровизуализационных исследований могут быть выявлены гиперинтенсивность T2/FLAIR, аномалии белого вещества и атрофия мозжечка [20]. При проведении МРТ у пациентов с острой нейротоксичностью выявляется мультифокальная гиперинтенсивность T2/FLAIR, которая напоминает заднюю лейкоэнцефалопатию [12]. Специфического лечения этих нарушений не существует. При этом введение препарата в организм необходимо немедленно отменить. У некоторых пациентов мозжечковый синдром проходит без отдаленных последствий. Отказ от очень высоких доз препарата, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, зачастую приводит к снижению частоты возникновения этого синдрома [5]. Другие нейротоксические побочные эффекты, наблюдаемые после приема высоких доз цитозин-арабинозида, включают периферические невропатии, напоминающие синдром Гий-

ена-Барре, плечевую плексопатию, энцефалопатию, латеральный паралич прямой мышцы и экстрапиримидные синдромы [5]. Интратекальное введение цитозин-арабинозида используется для лечения лептоменингеальных метастазов. При этом может развиваться поперечная миелопатия. Другие редкие токсические эффекты со стороны ЦНС включают асептический менингит, энцефалопатию, головные боли, заднюю лейкоэнцефалопатию и судороги [35]. Частота асептического менингита может значительно увеличиться после применения препарата цитозин-арабинозида с длительным высвобождением, но этот препарат больше не доступен для коммерческого использования. Осложнения со стороны ЦНС при интратекальном введении Ара-С могут быть частично предотвращены профилактическим лечением кортикостероидами [23].

Препарат эрибулин используется для лечения метастатического рака молочной железы. При его применении может возникать периферическая нейропатия, которая была зарегистрирована у 30,6 % пациентов [2].

Для лечения многих видов рака, включая рак толстой кишки и молочной железы применяется 5-фторурацил. Приблизительно у 5 % пациентов возникает острый мозжечковый синдром [36]. Он обычно начинается через несколько недель или месяцев после лечения и характеризуется острым началом атаксии, дисметрии, дизартрии и нистагма. Препарат должен быть отменен у любого пациента, у которого развивается мозжечковый синдром. Со временем эти симптомы полностью проходят. В редких случаях препарат может вызывать острые и подострые энцефалопатии, нейропатию зрительного нерва, нарушения движения глаз, фокальную дистонию, цереброваскулярные нарушения, экстрапиримидные синдромы, периферическую нейропатию или судороги [12]. У пациентов со сниженной активностью дигидропириимидиндегидрогеназы после химиотерапии повышен риск развития тяжелой неврологической токсичности.

Такие препараты как нитрозомочевина (BCNU, CCNU, PCNU, ACNU) используются для лечения опухолей мозга, меланомы и лимфомы. Считается, что они обладают незначительной нейротоксичностью при внутривенном или пероральном применении в обычных дозах. Внутривенное введение BCNU в высоких дозах, при аутологичной трансплантации костного мозга, может вызвать энцефаломиелопатию и судороги, которые развиваются в течение нескольких недель или месяцев после начала лечения [23]. Внутриаартериальное введение BCNU вызывает глазную токсичность и нейротоксичность у 30–48 % пациентов. Отмечаются жалобы на головную боль, болезненность в глазах и лицевой части черепа. Может развиваться ретинопатия и слепота. Нейротоксичность в дальнейшем включает значительную спутанность сознания, судороги и прогрессирующий неврологический дефицит [12]. Визуализация и патологоанатомические исследования показывают результаты, похожие на радиационный некроз, ограниченный сосудистой территорией, перфузируемой BCNU. Одновременная лучевая терапия

Обзоры и аналитика

усиливает нейротоксичность внутриартериального BCNU [22]. Инъекция препарата выше начала глазной артерии снижает частоту глазной токсичности, но увеличивает нейротоксичность.

При лечении карциномы легких, лимфомы и опухоли мозга часто применяется препарат прокарбазин. При применении в пероральных дозах он может вызывать легкую обратимую энцефалопатию и нейропатию, а в редких случаях психоз и ступор. Частота энцефалопатии может быть увеличена у пациентов, получающих высокие дозы прокарбазина, CCNU и винкристина при химиотерапии злокачественных глиом. Прокарбазин также усиливает седативное действие наркотиков, фенотиазинов и барбитуратов. Внутривенное и интракаротидное введение прокарбазина вызывает тяжелую энцефалопатию [12].

Препарат Талидомид с 2006 года применяется для лечения множественной миеломы. Наиболее распространенным побочным эффектом является сенсорная периферическая нейропатия, которая развивается примерно у 75 % пациентов, получающих длительный курс талидомида [37]. Состояние может несколько улучшиться после прекращения приема препарата, хотя восстановление часто бывает медленным и неполным. Другим распространенным побочным эффектом является сонливость, возникающая

у 43–55 % пациентов [37]. У многих лиц развивается тахифилаксия к этому побочному эффекту с уменьшением сонливости через 2–3 недели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе современной медицинской литературы нами был сформирован вывод о том, что химиотерапевтические препараты, применяемые в лечении онкологических заболеваний, имеют ранние и отсроченные осложнения, оказывающие негативное воздействие на нервную систему. Разнообразие клинической симптоматики осложнений лечения приводит к трудностям в проведении дифференциальной диагностики сопутствующих заболеваний и токсического действия препаратов. Четкое понимание механизмов развития нейротоксичности и своевременная диагностика таких состояний являются приоритетными задачами современной клинической медицины. По нашему мнению, современные методы лечения пациентов с ЗНО, должны основываться на мультидисциплинарном врачебном подходе, включающем комплекс мероприятий по профилактике токсического действия препаратов, а также разработке методов лечения осложнений химиотерапии и реабилитации.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Ю. Выхованец, врач-ординатор кафедры неврологии и медицинской генетики, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: shuliksasa22@gmail.com

Павел А. Алешечкин, к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней № 1, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: alyoshechkin.pavel22@gmail.com

Лариса А. Томаш, ассистент кафедры медицинской реабилитации и ЛФК, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: larisa.tomash@yandex.ua

Александр С. Шевченко, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: shevchenko-as@inbox.ru

Лариса А. Краснянская, главный врач, врач-невропатолог, ГБУ «Городская клиническая больница № 2 «Энергетик» г. Донецка», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: gb2energetik@mail.ru

Александр И. Шулик, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: ShulikSany@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-41-49

For citation: Vykhovanets N. Yu., Alyoshechkin P. A., Tomash L. A., Shevchenko A. S., Krasnyanskaya L. A., Shulik A. I. Early and long-term neurological complications of chemotherapy in oncology (literature review). *Malignant Tumors*. 2022 ; 12 (4) : 41–49 (In Russ.).

EARLY AND LONG-TERM NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY IN ONCOLOGY (LITERATURE REVIEW)

N. Yu. Vykhovanets¹, P. A. Alyoshechkin¹, L. A. Tomash¹, A. S. Shevchenko¹, L. A. Krasnyanskaya², A. I. Shulik¹

¹ Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic

² "Energetik" Municipal Clinical Hospital No. 2, Donetsk, Donetsk People's Republic

Abstract: An analysis of the clinical manifestations of complications caused by the toxic effect of chemotherapeutic drugs used in the treatment of malignant neoplasms was carried out. The variety of clinical symptoms that develop against the background of chemotherapy for malignant neoplasms leads to difficulties in differential diagnosis of a primary neurological disease and the identification of complications during treatment. The severity of these complications depends on a number of factors, including the drug used, its dosage and duration of use, the use of various methods of combination therapy and radiation methods, as well as the presence of comorbid pathology in patients. A clear understanding of the mechanisms of development of neurotoxicity and timely diagnosis of such conditions is a priority task of modern clinical medicine. Modern methods of treating patients with malignant neoplasms should be based on a multidisciplinary medical approach, including a set of measures to prevent unwanted toxic effects of treatment, stratify individual mortality risks and develop methods of rehabilitation and medical examination.

Key words: malignant neoplasms, chemotherapy drugs, neurotoxicity

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalya Yu. Vykhovanets, resident physician, Department of Neurology and Medical Genetics, Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic, e-mail: shuliksasa22@gmail.com

Pavel A. Alyoshechkin, associate professor, Department of Internal Medicine No. 1, Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic, e-mail: alyoshechkin.pavel22@gmail.com

Larisa A. Tomash, assistant, Department of Medical Rehabilitation and Physical Therapy, Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic, e-mail: larisa.tomash@yandex.ua

Aleksandr S. Shevchenko, assistant, Department of Internal Medicine No. 1, Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic, e-mail: shevchenko-as@inbox.ru

Larisa A. Krasnyanskaya, Chief Physician, neurologist, "Energetik" Municipal Clinical Hospital No. 2, Donetsk, Donetsk People's Republic, e-mail: gb2energetik@mail.ru

Aleksandr I. Shulik, assistant, Department of Internal Medicine No. 1, Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic, e-mail: ShulikSany@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ковтун О.П., Базарный В. В., Корякина О. В., Абдуллаев А. Н. Химиотерапия нейротоксических осложнений у детей. Обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2020 ; 17 (1) : 12–17. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2077>.
2. Линков, М. В. Химиоиндуцированные полиневропатии как осложнение терапии множественной миеломы / М. В. Линков, Н. Н. Усова // *Медицинские новости*. – 2021. – № 1 (316). – С. 37–39.
3. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х. Х., Покатаев И. А., Трякин А. А., Буланов А. А., Сехина О. В., Чекини Д. А., Игнатова Е. О., Гордеев С. С., Будурова М. Д., Мамедли З., Подлужный Д. В., Козлов Н. А., Тюляндин С. А. Эффективность оксалиплатинсодержащих режимов химиотерапии 1-й линии в зависимости от мутационного статуса гена KRAS. *Тазовая хирургия и онкология*. 2018 ; 8 (1) : 34–41. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-1-34-41>.

Обзоры и аналитика

4. Орлова О.Л., Николаева Л. А., Король Л. А., Дмитриева М. В., Полозкова А. П., Ланцова А. В., Гулякин И. Д., Оборотова Н. А. СОВРЕМЕННЫЕ ОНКОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ. Фармация и фармакология. 2018 ; 6 (5) : 440–461. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-5-440-461>.
5. Сакаева, Д. Д. Пероральная химиотерапия винорелбином при распространенном раке молочной железы : ее роль в клинической практике / Д. Д. Сакаева, А. Ф. Насретдинов // Фарматека. – 2019. – Т. 26. – № 7. – С. 96–101. DOI : 10.18565 / pharmateca.2019.7.96–101.
6. Шестакова, Л. В. Индуцированная таксанами периферическая нейропатия : механизм развития и фармакогенетические факторы / Л. В. Шестакова, Д. А. Сычев, И. В. Поддубная // Современная онкология. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 60–63.
7. Colmant, C., & Powell, J. (2022). Medical Management of Infantile Hemangiomas : An Update. Paediatric drugs, 24 (1), 29–43. DOI: 10.1007/s40272-021-00477-9.
8. Ситкали, И. В. Паранеопластический неврологический синдром : акцент на поражение периферической нервной системы / И. В. Ситкали, О. В. Колоколов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13. – № 1. – С. 174–180.
9. Остроумова О.Д., Ших Е. В., Реброва Е. В., Рязанова А. Ю., Переверзев А. П. Лекарственно-индуцированная тугоухость как проявление лекарственно-индуцированной ототоксичности. Вестник оториноларингологии. 2019 ; 84 (4) : 72–80. DOI: 10.17116/otorino20198404172.
10. Саковец, Т. Г. Поражение периферической нервной системы у больных со злокачественными новообразованиями, подвергшихся химиотерапии / Т. Г. Саковец, А. А. Лебедев // Академическая публицистика. – 2022. – № 1–1. – С. 122–127.
11. Iorio-Morin, C., Gahide, G., Morin, C., Vanderweyen, D., Roy, M. A., St-Pierre, I., Massicotte-Tisluck, K., & Fortin, D. (2021). Management of Primary Central Nervous System Lymphoma Using Intra-Arterial Chemotherapy With Osmotic Blood-Brain Barrier Disruption : Retrospective Analysis of the Sherbrooke Cohort. Frontiers in oncology, 10, 543648. DOI: 10.3389/fonc.2020.543648.
12. Фашафша З.З., Меситская Д. Ф., Копылов Ф. Ю., Салпагарова З. К., Быкова А. А. Диагностические аспекты сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022 ; 15 (1) : 40–45. DOI: 10.17116/kardio20221501140.
13. Остроумова О.Д., Ших Е. В., Реброва Е. В., Рязанова А. Ю., Аржиматова Г. Ш., Мошетьова Л. К. Лекарственно-индуцированная токсическая оптическая невропатия. Вестник офтальмологии. 2020 ; 136 (4) : 156–164. DOI: 10.17116/oftalma2020136041156.
14. Постников С.С., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Ермилин А. Е., Строк А. Б., Шатунов С. М. Нейротоксичность лекарств. Качественная Клиническая Практика. 2017 ; (4) : 68–72. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2017-00032>.
15. ЗамайТ.Н., СтарковА.К., КоловскаяО.С., КичкайлоА.С., ИнжеваткинЕ.В., ЗамайГ.С. и др. Снижение токсичности цисплатина путем его конъюгации с арабиногалактаном. Биол.мембраны. 2020. Т. 37. № 1. С. 69–75. DOI: 10.31857/S0233475520010090.
16. Ефремова, Н.А., А. В. Новик, А. Ю. Зозуля, Т. Л. Нехаева, А. Б. Данилова и др. Иммунологические аспекты метронормальных режимов химиотерапии. Фарматека. – 2021. – Т. 28. – № 7. – С. 81–86. – DOI: 10.18565 / pharmateca.2021.7.81–86.
17. Fukuda Y, Li Y, Segal RA. A Mechanistic Understanding of Axon Degeneration in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Frontiers in Neuroscience. 2017 ; 11 : 481. DOI: 10.3389/fnins.2017.00481.
18. Пензин, О. В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии / О. В. Пензин, С. А. Швырев, Т. В. Зарубина // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26. – № 1. – С. 112–118. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16061.
19. Звонков Е.Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Гаврилина О. А., Федорова С. Ю., Губкин А. В., Ковригина А. М., Яцык Г. А., Клясова Г. А., Савенко Т. А., Савченко В. Г. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS2015. Гематология и трансфузиология. 2019. 64 (4). С. 447–461.
20. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : where are we now? Pain. 2019 ; 160 (suppl 1) : 1–10. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001540.
21. Полушин А.Ю., Краснов В. С., Бардаков С. Н., Скулябин Д. И., Агафонов А. О., Войдак И. В. и др. Миелопатия, ассоциированная с острым лейкозом. Мультидисциплинарный взгляд на проблему. Российский неврологический журнал. 2020 ; 25 (6) : 19–28. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-6-19-28>.
22. Мещерякова, А. В. Поражение периферической нервной системы в структуре постхимиотерапевтических осложнений. Обзор литературы / А. В. Мещерякова, Е. К. Зоркин // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2017. – № 9. – С. 35–40.

23. Мещерякова, А. В. Химиоиндуцированная полинейропатия как осложнение противоопухолевой терапии. Обзор литературы / А. В. Мещерякова, А. А. Зинченко // Синергия Наук .– 2017 .– № 15 .– С. 500–512.
24. Муркамилов И.Т., Сабилов И. С., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А., Счастливец А. И., Муркамилова Ж. А. Цереброваскулярные осложнения у больных со злокачественными новообразованиями. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021 ; 121 (12) : 128–133. DOI: 10.17116/jnevro202112121128.
25. Ахмедов, О. М. Нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / О. М. Ахмедов, Ф. Р. Ахмедов, Г. М. Джуманиязова // Студенческий вестник .– 2019 .– № 43–3 (93) .– С. 50–54.
26. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletex C, Pezet D, Balayssac D, Guastella V. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : Symptomatology and epidemiology. Bulletin du Cancer. 2018 ; 105 (11) : 1020–1032. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.07.009.
27. De Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, et al. Individualization of Irinotecan Treatment : A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. Clin Pharmacokinet. 2018 ; 57 (10) : 1229–54. DOI: 10.1007/s40262-018-0644-7.
28. Холодова, Н. Б. Клинические и электроэнцефалографические особенности постхимиотерапевтической полинейропатии / Н. Б. Холодова, Ю. А. Понкратова, М. В. Синкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова .– 2017 .– Т. 117 .– № 9 .– С. 59–66. DOI: 10.17116/jnevro20171179159-66.
29. Ткаченко Е. В., Андреев Владислав Викторович, Яценко А. В., Желтухин А. А., Горбунова К. В., Кондратьев С. В. и др. Использование таксанов и нейротоксичность у онкологических больных. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии № 2 2021. 2021 ; 2.
30. Зоркин, Е. К. Поражение периферической нервной системы в структуре постхимиотерапевтических осложнений. Обзор литературы / Е. К. Зоркин // Ростовский научный журнал .– 2017 .– № 9 .– С. 95–104.
31. Ткаченко Е.В., Андреев В. В., Яценко А. В., Желтухин А. А., Горбунова К. В., Кондратьев С. В. и др. Нейротоксичность как побочный эффект при использовании таксанов у онкологических больных. Российский журнал боли. 2020 ; 18 (3) : 48–53.
32. Kozminski P, Halik P K., Chesori R., Gniazdowska E. Overview of dual-acting drug Methotrexate in different Neurological diseases, autoimmune pathologies and cancers. International Journal of Molecular Sciences. 2020. 21. P. 2–38. DOI: 10.3390/ijms21103483.
33. Джаныбекова, И. А. Анализ значимости гематоэнцефалического барьера при острой лимфобластной лейкемии и нейролейкемии / И. А. Джаныбекова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация .– 2018 .– Т. 41 .– № 4 .– С. 568–575. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-4-568-575.
34. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О. И., Попов А. М., Ольшанская Ю. В., Бойченко Э. Г., Алейникова О. В. и др. Роль неларабина в лечении Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии : обзор литературы и результаты собственных исследований // Терапевтический архив .– 2018 .– Т. 90 .– № 7 .– С. 37–50. doi: 10.26442/terarkh201890738-50.
35. Диникина Ю.В., Ефимцев А. Ю., Чернова С. И., Смирнова А. Ю., Червонюк Ю. Е., Шмедык Н. Ю., Рыжков А. В., Белогурова М. Б. Подострая метотрексат-индуцированная энцефалопатия : особенности диагностики и лечения на примере клинического наблюдения. Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019 ; 18 (1) : 73–80. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-1-73-80>.
36. Lieu C, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage III colon cancer : ASCO clinical practice guideline. J Clin Oncol. Published online April 15, 2019. DOI: 10.1200/jop.19.00094.
37. Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity : a review of prevailing ototoxicity criteria. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274(3):1187–1196. DOI: 10.1007/s00405-016-4117-z.