

шем исследовании у 7 (21,2%) больных отмечался кратковременный подъем температуры (37,1–37,3°C) на 2-е и 3-и сутки, не потребовавший приема жаропонижающих средств. У 2 пациенток возникла необходимость в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования боли в костях. Ни в одном случае введение Резорбы не привело к нарушению биохимических показателей крови (уровень креатинина, мочевины, кальция).

Полученные в ходе исследования результаты продемонстрировали возможность использования маркера PINP для мониторинга больных с метастазами в кости РМЖ в процессе лечения. Подтверждена высокая эффективность лекарственной терапии (химио- и/или гормонотерапия) с включением остеомодифицирующего препарата Резорба (золедроновая кислота) у больных с впервые выявленными костными метастазами РМЖ. Антирезорбтивные свойства Резорбы подтверждены снижением уровня маркера костного ремоделирования PINP.

Литература

1. Kohno N., Aogi K., Minami H. et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastasis from breast cancer: a randomised, placebo-controlled trial // J. Clin. Oncol. – 2005; 23: 3314–21.
2. Saad F., Gleason D., Murray R. et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormonerefractory prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2004; 96: 879–82.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. Эффективность золедроновой кислоты у больных с костными метастазами рака предстательной железы. Приложение к журналу «Андрология и генитальная хирургия». Материалы Международного конгресса по андрологии 28–31 мая 2009. Сочи, ОК «Дагомыс» УД Президента РФ.
4. Кулиева И.Э., Бесова Н.С. Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами // Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. – 2012; 4.
5. Lipton A., Cook R., Major P. et al. Zoledronic Acid and Survival in Breast Cancer Patients with Bone Metastases and Elevated Markers of Osteoclast Activity // The Oncologist. – 2007; 12: 1035–43.
6. Seibel M., Lang M., Geilenkeuser W.-J. Interlaboratory Variation of Biochemical Markers of Bone Turnover // Clin. Chem. – 2001; 47: 1443–50.
7. Leeming D., Koizumi M., Qvist P. et al. Serum N-Terminal Propeptide of Collagen Type I is Associated with the Number of Bone Metastases in Breast and Prostate Cancer and Correlates to Other Bone Related Markers // Biomarkers in Cancer. – 2011; 3: 15–23.

ZOLEDRONIC ACID IN BONE METASTASES FROM BREAST CANCER

A. Snegovoy, Candidate of Medical Sciences; **I. Kononenko**, Candidate of Medical Sciences; Professor **L. Manzyuk**, MD; Professor **V. Selchuk**, MD
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

The use of bone remodeling markers is of great importance for evaluating the efficiency of bone metastases in malignant tumors. It is a convenient and safe method that is essential for conducting clinical trials.

Key words: breast cancer, bone metastases, osteomodifying agents, bisphosphonates, P1NP, PINP.

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ И ЛИМФОМАХ

Е. Политова^{1, 2},
А. Румянцев¹, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Заваденко², доктор медицинских наук, профессор,
О. Сердюк¹,
В. Делягин¹, доктор медицинских наук, профессор
¹Федеральный научно-клинический центр
детской гематологии, онкологии и гематологии, Москва
²Российский научно-исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Наиболее частыми нервно-мышечными осложнениями при лечении острого лейкоза и лимфом являются химиоиндуцированная полинейропатия и стероидная миопатия.

Ключевые слова: острый лейкоз, лимфома, химиотерапия, периферическая нейропатия, миопатия, электромиография.

Нервно-мышечные осложнения терапии злокачественных заболеваний крови и лимфоидной ткани представляют большой интерес для практикующих врачей. С учетом современной активной терапии лейкозов и лимфом становится актуальным изучение побочного действия препаратов на периферическую нервную систему. В отечественной литературе по детской онкогематологии проблема неоднородных по своим причинам нервно-мышечных осложнений освещена недостаточно. В качестве причинных факторов могут выступать лекарственная терапия, эффект самого заболевания, исходный неврологический статус пациента, трансплантация стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), инфекционные и септические осложнения и др.

Нами были обследованы 230 первичных пациентов с лейкозом и лимфомами на разных этапах терапии (табл. 1) — от диагностического до посттрансплантационного (5,5 года после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток — ТГСК). До трансплантации пациенты с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и лимфомами, а также 4 больных с острым бифенотипическим лейкозом (ОБЛ) получали терапию с включением алкалоидов барвинка (n=164). Среди препаратов, оказывающих действие на периферическую нервную систему, пациенты получали неларабин (n=14), бортезомиб (n=8), флударабин (n=72), брентуксимаб (n=2), кладрибин (n=3), клофарабин (n=8). Глюкокортикостероиды (ГКС) получали 164 пациента. Лучевая терапия проведена 92 пациентам. При осуществлении трансплантации кондиционирование включало флударабин в различных комбинациях, в том числе с бортезомибом (n=16), клофарабином (n=2), кладрибином (n=2) и солумедролом (n=1). В качестве профилактики РТПХ назначали комбинацию ингибиторов кальциневрина с метотрексатом, микофенолатамофетиллом, бортезомибом (n=11) и ГКС (n=2). В 7 случаях базовую

иммуносупрессивную терапию не назначали. Для лечения РТПХ использовались комбинации ГКС (n=51) с различными иммуносупрессивными препаратами, преимущественно ингибиторами кальциневрина. Фотоферез проведен 6 пациентам. В 23 случаях применялась 3–4-компонентная иммуносупрессивная терапия. При проведении противорецидивной терапии после ТГСК использовались комбинации децитабина или азациитидина с бортезомибом (n=23), а также кладрибин (n=2), неларабин (n=2), клофарабин (n=1), винкристин (n=1).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Число больных
Всего	230
Возраст (медиана)	11,8 года (4 мес – 23 года)
Пол:	
мужской	136
женский	94
Основной диагноз:	
ОЛЛ	116
ОМЛ	65
ОБЛ	5
ХЛ	17
НХЛ	27
Сопутствующая патология:	
церебральный паралич	3
нейрофиброматоз	1
синдром Дауна	3
синдром Ниймеген	1
атаксия-телеангиэктазия	2
химиопрофилактика изониазидом контакта по туберкулезу	2
Первичное поражение ЦНС или периферической нервной системы:	
лимфома паравертебральной области с компрессией спинного мозга на уровне Th10–Th11	1
лейкемоидная инфильтрация корешков конского хвоста	1
терапия по поводу рецидивирующего/рефрактерного течения заболевания или в группе высокого риска	64
ТГСК:	
аутологичная	1
аллогенная	94
РТПХ	71

Примечание. ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ХЛ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома.

Таблица 2

Осложнения, развившиеся в процессе наблюдения пациентов

Осложнение	Число пациентов
Острое нарушение мозгового кровообращения	4
Лейкоэнцефалопатия	3
Центральный pontинный миелолиз	2
Стероидный сахарный диабет	3
Двусторонний некроз головок бедренных костей	5

Обследование пациентов включало стандартный неврологический осмотр с определением мышечной силы по 5-балльной шкале. При развитии лекарственной (химиоиндуцированной, токсической) полинейропатии ее тяжесть определяли по шкале NCIS-СТС.

Электронейромиография (ЭНМГ) минимум 2 периферических нервов проведена 17 пациентам. Игольчатая электромиография (ЭМГ) передней большеберцовой мышцы и латеральной головки икроножной мышцы осуществлена у 2 больных. При необходимости пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ).

У 50 обследованных на фоне терапии или основного заболевания развились коморбидные состояния, усугублявшие тяжесть нервно-мышечных осложнений (табл. 2). Первичное поражение корешков конского хвоста проявлялось болями в ногах и положительными симптомами натяжения. По данным МРТ, выявлено накопление контрастного препарата в корешках конского хвоста. В случае компрессии спинного мозга лимфомой развивался тяжелый парапарез с нарушением всех видов чувствительности с уровня Th10 без тазовых нарушений. При МРТ выявлены признаки миелопатии Th10–11.

На разных этапах терапии лекарственная полинейропатия развивалась у 187 (81,3%) пациентов из 230. Полинейропатия I степени выявлена у 90 (48,1%) больных, II степени – у 68 (36,3%), III – у 23 (12,3%), IV – у 6 (3,3%), из них у 1 пациента с атаксией-телеангиэктазией. Стероидная миопатия развивалась у 75 (32,6%) больных, получающих высокие дозы ГКС, в том числе в посттрансплантационном периоде – у 32 пациентов, ранее не имевших миопатии. После ТГСК у пациентов отмечены более длительный период лечения ГКС, чем до трансплантации, более выраженные двигательные нарушения, чаще развивался кушингоидный фенотип и длительное восстановление двигательных функций после отмены препаратов.

Наиболее характерными признаками лекарственной полинейропатии и стероидной миопатии были снижение сухожильных рефлексов преимущественно с нижних конечностей (80%), мышечная слабость в дистальных (38,6%) и (или) проксимальных (32,6%) отделах конечностей, нарушение походки (54,5%), чувствительные нарушения (41,8%) и болезненные спазмы икроножных мышц (8,3%).

Мышечная слабость развивалась преимущественно в дистальных или проксимальных отделах конечностей, реже – верхних и нижних конечностей. При развитии дистального пареза сила в нижних конечностях составляла от 4 до 0 баллов, в кистях – не менее 2 баллов. У пациентов со стероидной миопатией отмечалось снижение мышечной силы в проксимальных отделах нижних конечностей и тазового пояса (от 4 до 1 балла), реже – в мышцах плечевого пояса и проксимальных отделах верхних конечностей (от 4 до 2 баллов). Из 125 пациентов, испытывающих затруднение при ходьбе, 14 не были способны к самостоятельному перемещению (табл. 3).

Через 9,5 мес после облучения мягких тканей паравертебральной области грудного отдела позвоночника у 1 пациента с ХЛ отмечены развитие двигательных отклонений в виде нарушения походки, высоких сухожильных рефлексов с нижних конечностей, патологических стопных знаков, угнетение брюшных рефлексов, сегментарно-диссоциированного нарушения поверхностной чувствительности на туловище, проводниковых нарушений глубокой чувствительности на туловище и конечностях. Тазовые функции были сохранены. По данным МРТ определялись диффузные изменения вещества спинного мозга и его утолщение на уровне Th1–Th8.

У 3 пациентов с ОЛЛ через 7–9 мес после ТГСК развилась тяжелая быстро прогрессирующая полинейропатия, у 2 симптомы дебютировали на фоне снижения дозы ГКС по поводу терапии РТПХ. В клинической картине доминировали вялые тетрапарезы (у 3), парезы, сенсорные нарушения (у 2), поражение краниальных нервов (у 2), тазовые нарушения (у 3). У 2 пациентов выявлены инфекционные агенты (норавирус, цитомегаловирус). В ликворе у 3 больных отмечалась белково-клеточная диссоциация. По данным МРТ у пациентов исключена миелопатия. На аутоиммунный характер полинейропатии указывало клиническое улучшение, отмечавшееся у больных на фоне иммуномодулирующей терапии (высокоточный иммуноглобулин – у 3, пульс-терапия солумедролом – у 2, ритуксимаб – у 1).

На фоне септических осложнений, потребовавших интенсивной терапии в условиях реанимации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 17–45 сут (Me – 26,6 сут), у 5 пациентов развилась миопатия критических состояний, в том числе у 2 – полинейропатия и миопатия критических состояний. В клинической картине доминировали мышечная слабость в конечностях от 4 до 1 балла (у 5), арефлексия (у 5), чувствительные нарушения (у 4). Частичное или полное восстановление двигательных функций происходило в течение 1–3 мес. Спектр нервно-мышечных осложнений представлен в табл. 4.

По данным ЭНМГ, у 15 пациентов выявлены признаки преимущественно аксональной полинейропатии со снижением амплитуды моторного и сенсорного ответов, умеренным снижением скорости проведения импульса. У пациентов со стероидзависимой полинейропатией обнаружены снижение амплитуды М-ответа, увеличение дистальных латентностей, порога вызывания М-ответа и снижение скорости проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам во всех исследованных нервах. Ответ с мышцы отсутствовал при исследовании большеберцового (2 больных), малоберцового (3 пациента) и икроножного (6 больных) нервов. Поражение чувствительных и двигательных волокон нервов верхних и нижних конечностей установлено у 4 пациентов. Минимальная латентность F-волны была увеличена по малоберцовому (у 5 больных), большеберцовому (у 2), срединному (у 2), локтевому (у 1) нервам. Умеренное увеличение хронодисперсии F-волны выявлено у 4 пациентов. У 5 больных F-волна не зарегистрирована (малоберцовый нерв – у 4, локтевой нерв – у 1). При ЭМГ в передней большеберцовой мышце и латеральной головке икроножной мышцы с 2 сторон у 2 больных установлены отсутствие спонтанной активности, увеличение длительности потенциала двигательной единицы и полифазия, что указывало на денервационные процессы в мышце.

Медикаментозную терапию получали 160 пациентов с нервно-мышечными осложнениями (табл. 5), 94 пациентам проводили массаж и лечебную физкультуру. Большинству пациентов, получавших винкристин, параллельно назначали высокие дозы глутаминовой кислоты и витаминов группы В, а также антиоксидантные препараты. Терапия нейропатического болевого синдрома включала применение нестероидных противовоспалительных препаратов, различных антиконвульсантов и антидепрессантов. В ряде случаев назначали опиоидные анальгетики. При мышечных спазмах применяли миорелаксанты, при развитии пареза – препараты, улучшающие нервно-мышечную передачу.

Положительная динамика на фоне терапии отмечена у всех пациентов. У больных, получающих винкристин, при развитии выраженных парестезий и (или) нейропатического

болевого синдрома требовалась редукция дозы препарата на 1/3 (у 15) или его временная отмена (у 21). В случае компрессионной миелопатии пациенту проводили декомпрессионную ламинэктомию. Пациент с постлучевой миелопатией дополнительно получал терапию дексаметазоном до 8 мг/сут.

Нервно-мышечные осложнения при острых лейкозах и лимфомах можно разделить на первичные (прямой эффект онкологического заболевания и паранеопластические синдромы), вторичные (последствия химио- и лучевой терапии) и третичные (на фоне критического состояния, сепсиса, кахексии, травматические, метаболические, инфекционные, аутоиммунные) [1, 2].

Прямое воздействие лейкоза и лимфом на нервно-мышечный аппарат реализуется за счет 3 механизмов: инфильтрации, компрессии и первичного поражения (лимфомы и хлоромы ЦНС) [3, 4]. У 2 обследованных имелось поражение спинного мозга в виде специфической лейкомоидной инфильтрации корешков конского хвоста (у 1) и компрессионной миелопатии Th10–Th11 на фоне паравертебральной В-клеточной лимфомы, прорастающей в спинномозговой канал (у 1).

Среди вторичных нервно-мышечных осложнений чаще встречалась лекарственная полинейропатия (81,3%). В ан-

Таблица 3
Симптомы лекарственной полинейропатии

Симптом	Число пациентов; n (%)
Снижение/угнетение сухожильных рефлексов: с нижних конечностей	116 (62,0)
с нижних и верхних конечностей	68 (36,3)
Дистальный парез: стопы	89 (47,6)
кисти	37 (19,8)
Сенсорные нарушения: гипестезия/гиперестезия дистальных отделов конечностей	96 (51,3)
нарушение глубокой чувствительности	5 (2,67)
парестезии	30 (16)
нейропатический болевой синдром	14 (7,4)
Автономные нарушения: недержание мочи и кала	4 (2,1)

Таблица 4
Нервно-мышечные нарушения у пациентов с острыми лейкозами и лимфомами

Осложнения	Число пациентов; n (%)
Первичные: специфическая инфильтрация конского хвоста	1 (0,4)
компрессионная миелопатия Th10–Th11	1 (0,4)
Вторичные: лекарственная полинейропатия	187 (81,3)
стероидная миопатия	75 (32,6)
лучевая миелопатия	1 (0,4)
Третичные: миопатия критического состояния	5 (2,1)
полинейропатия критического состояния	2 (20,86)
аутоиммунные полинейропатии	3 (1,3)

глюкозычной литературе она носит название химиоиндуцированной периферической нейропатии (chemotherapy-induced peripheral neuropathy). В отечественной практике чаще применяется термин «токсическая» или «лекарственная». Частота лекарственной полинейропатии в среднем составляет 30–40% [5], для винкристина – до 100%. Большинству полинейропатий присущ прямой дозозависимый эффект, они развиваются после 1–3 циклов приема препарата. Для винкристина средняя кумулятивная доза составляет 5–15 мг/м², цисплатина – 300–400 мг/м², карбоплатина – 600 мг/м², оксалиплатина 800 мг/м², бортезомиба (при терапии множественной миеломы) – от 7,8 до 41,6 мг/м². Тяжесть полинейропатии определяется с помощью различных шкал, наиболее часто используются шкалы TNS, WHO, NCIC–CTC, NCI–CTAE, EGOG [5, 7, 8].

Лекарственная полинейропатия – преимущественно сенсорная аксональная полинейропатия с нарушением поверхностной чувствительности, нейропатическим болевым синдромом, угнетением сухожильных рефлексов. Реже развивается парез. В некоторых случаях появляются болезненные спазмы икроножных мышц (крампи). При ЭНМГ в большинстве случаев определяется преимущественно аксональное поражение нервных волокон с развитием, как правило, умеренных признаков демиелинизации.

На 2-м по частоте месте среди нервно-мышечных осложнений была стероидная миопатия (32,6%). В целом она развивается примерно у 60% леченных, особенно при длительном применении фторированных ГКС [9]. Для данной патологии характерна мышечная слабость в проксимальных отделах преимущественно нижних конечностей. Среди пациентов стероидная миопатия выявлена в 2 группах: у пациентов с ОЛЛ и

лимфомами, и пациентов, длительно получающих ГКС по поводу РТПХ.

Миелопатия развилась у 1 пациента из 92 получающих облучение. Постлучевое поражение спинного мозга – редкая патология у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Миелопатия в данном случае представляла собой отсроченную миелопатию с диффузными изменениями вещества спинного мозга на уровне грудного отдела. Вероятно, у пациента не развилась «классическая» картина отсроченной миелопатии с прогрессированием неврологической симптоматики за счет применения ГКС в блоках химиотерапии и дополнительным введением дексаметазона на фоне развития неврологической симптоматики. Считается, что ГКС приводят к клиническому улучшению при развитии постлучевых миелопатий [10].

Аутоиммунные полинейропатии у пациентов с заболеваниями крови и лимфоидной ткани развиваются как осложнение вирусных инфекций или проявление РТПХ, а также могут быть вызваны химиотерапией (пуриновые аналоги, этанерцепт, ингибиторы кальцинейрина, сиролимус, винкристин) на фоне дисиммунных процессов [11].

Среди обследованных нами пациентов аутоиммунные полинейропатии развились у 3 (1,3%). Всем этим больным была выполнена трансплантация по поводу ОЛЛ, из них 2 пациентам требовалась длительная терапия высокими дозами ГКС по поводу РТПХ. Клиническая симптоматика полинейропатий развилась на фоне снижения дозы гормонов. Клиническое улучшение наступило при применении иммуноглобулинов, пульс-терапии ГКС и ритуксимаба.

Пациенты с лейкозами и лимфомами находятся в группе риска по развитию инфекционного процесса с возможной трансформацией в сепсис, в связи с чем им необходимо проведение в отделении реанимации и интенсивной терапии ИВЛ, в ряде случаев – с назначением высоких доз ГКС и миорелаксантов. Развившаяся мышечная слабость является результатом взаимосвязанных патологических процессов, получивших название полинейропатии и миопатии критических состояний. В основе нарушений лежит системный воспалительный ответ организма с активацией цитокиновых реакций, сосудистыми и митохондриальными нарушениями, дегенерацией нервного и мышечного волокна. Клинически полинейропатии и миопатии проявляются вялым тетрапарезом и арефлексией. При ранней реабилитации и своевременной коррекции метаболических нарушений прогноз благоприятный [12, 13]. Из 5 пациентов после длительной ИВЛ в условиях реанимации у всех отмечалась миопатия и у 2 – полинейропатия критического состояния в дальнейшем с полным или частичным восстановлением двигательных функций.

Вопрос о терапии нервно-мышечных нарушений продолжает обсуждаться. Наиболее эффективным методом лечения лекарственной полинейропатии считается снижение дозы или отмена препарата. Предлагается терапия лекарственной полинейропатии и стероидной миопатии нейротрофическими, нейропротективными средствами, ростовыми факторами. Положительный эффект отмечен у небольшого числа пациентов, а также в экспериментах. Клинически доказанный эффект описан при применении высоких доз глутаминовой кислоты в случае винкристиновой полинейропатии. Обследуемые пациенты получали нейротрофическую терапию с применением антиоксидантов, мембраностабилизаторов, средств, улучшающих нервно-мышечную передачу, а также массаж и лечебную физкультуру. Побочных эффектов на фоне сопро-

Таблица 5

Фармакологическая терапия больных с нервно-мышечными осложнениями

Препараты	Число больных
Витамины группы В	146
Глутаминовая кислота	112
Антиоксиданты:	
этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол)	31
Актовегин	34
α-липовая кислота (Берлитион, Тиоктацид)	60
Магне-В ₆	23
Препараты, улучшающие нервно-мышечную проводимость:	
Ипидакрина гидрохлорид (Нейромидин)	16
Холина альфосцерат (Глиатилин)	34
Пирацетам	9
Миорелаксанты:	
Толперизона гидрохлорид (Мидокалм)	18
Тизанидина гидрохлорид (Сирдалуд)	7
Баклофен (Баклосан)	4
Противосудорожные препараты:	
Карбамазепин (Тегретол)	14
Прегабалин (Лирика)	4
Антидепрессанты:	
Амитриптилин	12
Тразодона гидрохлорид (Триттико)	3
Диклофенак	5
Опиоидные анальгетики:	
Трамал	25

водительной терапии ни разу не отмечалось. Коррекция дозы винкристина потребовалась в 36 случаях.

При острых лейкозах и лимфомах наиболее часто развиваются лекарственная полинейропатия и стероидная миопатия. Первичное поражение нервной системы, аутоиммунные полинейропатии и лучевая миелопатия встречаются редко, но могут проявляться тяжелыми двигательными нарушениями. При состояниях, требующих длительной ИВЛ, могут развиваться полинейропатии и миопатии критических состояний. В ходе электрофизиологических исследований при лекарственной полинейропатии выявляют преимущественно аксональное поражение с умеренными признаками демиелинизации. Положительная динамика неврологического статуса у больных с нервно-мышечными осложнениями отмечается при снижении дозы (или отмене препарата), реабилитационных мероприятиях и сопутствующей нейротрофической терапии.

Литература

1. Custodio C. Neuromuscular Complications of Cancer and Cancer Treatments // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. – 2008; 19: 27–45.
2. Jordan I., Cambra F., Alcover E. et al. Neuromuscular pathology in a critical pediatric patient // Rev. Neurol. – 1999; 29 (5): 432–5.
3. Pui C., Dahl G., Hustu H. et al. Epidural spinal cord compression as the initial finding in childhood acute leukemia and non Hodgkin lymphoma // J. Pediatr. – 1985; 106: 788–92.
4. Reddy C., Mauermann M., Begna K. et al. Leukemic Infiltration of Peripheral Nerve: Case Series and Review of the Literature // Neurology. – 2012; 78: 133.
5. Wolf S., Barton D., Kottschade L. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies // Eur. J. Cancer. – 2008; 44 (11): 1507–15.
6. Krocza S., Kaciński M., Skoczeń S. et al. Electroneurophysiological and clinical consequences of therapy of acute lymphoblastic leukemia in children // Lek. – 2003; 60 (Suppl. 1): 48–9.
7. Grisold W., Oberndorfer S., Windebank A. Chemotherapy and polyneuropathies // Eur. Assoc. Neurol. Mag. – 2012; 2 (1): 25–36.
8. Richardson P., Bruna J., Amato A. et al. Bortezomib-associated peripheral neuropathy: Relationship between clinical neurophysiologic evidence in previously untreated multiple myeloma patients and preclinical characterization in a mouse model. http://myeloma.org/pdfs/ASH2009_Richardson-Navarro_3860.pdf
9. Batchelor T., Taylor L., Thaler H. et al. Steroid myopathy in cancer patients // Neurology. – 1997; 48 (5): 1234–8.
10. Godwin-Austen R., Howell D., Worthington B. Observations on radiation myelopathy // Brain. – 1975; 98: 557–68.
11. Mudar R., Hussein A., Peters W. Guillain-Barre syndrome following autologous bone marrow transplantation // Am. J. Clin. Oncol. – 1995; 18 (2): 167–9.
12. Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Сосина Е.С. и др. Полинейропатия и миопатия критических состояний у взрослых и детей: диагностика, клинические проявления, прогноз, лечение // Современные проблемы науки и образования. – 2012; 5: www.science-education.ru/105-7037
13. Jordan I., Cambra F., Alcover E. et al. Neuromuscular pathology in acritical pediatric patient // Rev. Neurol. – 1999; 29 (5): 432–5.

NEUROMUSCULAR COMPLICATIONS IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH ACUTE LEUKEMIA AND LYMPHOMA

E. Politova^{1,2}; **Professor A. Rumyantsev**¹, MD; **Professor N. Zavadenko**², MD; **O. Serdyuk**¹; **Professor W. Delyagin**¹, MD

¹Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

The most common neuromuscular complications of acute leukemia and lymphoma treatment are chemotherapy-induced peripheral neuropathy and steroid myopathy.

Key words: acute leukemia, lymphoma, chemotherapy, peripheral neuropathy, myopathy, electroneuromyography.

ИНТЕГРАЦИЯ ВЕЛИЧИНЫ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ В ПРОГНОСТИЧЕСКУЮ МОДЕЛЬ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

А. Карицкий¹, кандидат медицинских наук,

С. Кулева^{1,2}, доктор медицинских наук,

С. Иванова¹

¹НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

E-mail: oncl@rion.spb.ru

Возможность учета в корреляционно-регрессионном анализе объема опухоли у детей с лимфомой Ходжкина приводит к изменению вклада в отдаленный прогноз других параметров, создавая предпосылки для усовершенствования прогностических моделей и стратификации пациентов на группы риска с учетом лишь этого фактора.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, объем опухолевого поражения, прогностическая модель.

Попытки выделить прогностические факторы, неблагоприятные в отношении лимфомы Ходжкина (ЛХ), и создать модели с прогностическими индексами предпринимаются давно. На этом основана разработка лечебных программ с разными терапевтическими нагрузками (лекарственными и лучевыми) для пациентов, стратифицированных в различные группы риска [1, 2].

Б.А. Кольгин и С.В. Лебедев (2001) на основании большого клинического материала разработали свой прогностический индекс у детей с ЛХ [3]. Для этого сведения о 334 первичных больных со всеми (I–IV) стадиями заболевания, получившими комбинированное лечение, были подвергнуты однофакторному анализу. При этом из 21 изученного признака удалось выделить 7, коррелирующих с прогнозом (табл. 1).

При многофакторном анализе с построением моделей Кокса для общей и безрецидивной выживаемости выделены 6 признаков, расцененные как неблагоприятные: возраст ≥ 10 лет; число пораженных зон >4 ; размер конгломерата ≥ 5 см; IV стадия заболевания; наличие общих симптомов («В») и биологической активности (стадия b). Эта прогностическая модель стала основой лечения детей с ЛХ и использовалась до настоящего времени.

На сегодняшний день укрепилось мнение о взаимосвязи клинических и лабораторных параметров со степенью «саркоматозного насыщения», или объемом опухоли как конечным результатом иммунологических расстройств [4, 5].

Представлялось интересным изучить степень влияния объема опухолевого поражения на отдаленные результаты лечения больных ЛХ, а также определить изменения прогноза при включении этого показателя в многофакторный анализ. Таким образом, мы попытались установить, как при интеграции в прогностическую модель ЛХ величины опухолевой массы изменяется вклад других клинических и лабораторных показателей.