

УДК: 616.831-005.1-071

**Піддубна О. О.**

## **КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ МНОЖИННІЙ МІЕЛОМІ НА ФОНІ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Неврологічні порушення при онкогематологічних захворюваннях відносять до числа вторинних уражень нервової системи. Приєднання неврологічної симптоматики до основних симптомів захворювання значно погіршує тяжкість стану хворих та впливає на результат лікування. На сучасному етапі спостерігається неухильне зростання частоти неврологічних ускладнень хіміотерапії зумовлене інтенсифікацією протипухлинного лікування й широким використанням нейротоксичних цитостатиків. Плазмоклітинна, або множинна, міелома (ММ) представляє собою злоякісне лімфопроліферативне захворювання, що характеризується інфільтрацією кісткового мозку патологічними плазматичними клітинами, секрецією моноклонального імуноглобуліну, який виявляється у сироватці крові або в сечі (М-протеїн) та літичним ураженням кісток, особливо черепу. В останні роки у клінічну практику стали активно впроваджуватися препарати таргетної дії для лікування множинної міеломи, а саме: талідомід, механізм дії якого пов'язаний з пригніченням ангиогенезу та утворенням фактора некрозу пухлин (TNF-а), бортезоміб, який представляє собою протеасомний інгібітор. Усі ці препарати використовуються у схемах як індукції, так і консолідації підтримуючого лікування. Проте, з появою цих препаратів ятрогенна нейротоксичність стала основною причиною розвитку периферичної нейропатії. Таким чином, питання своєчасного виявлення неврологічного дефіциту, особливо внаслідок хіміотерапевтичного лікування множинної міеломи, має важливе значення для вирішення подальшої тактики ведення пацієнтів. Проведене обстеження показало, що на фоні хіміотерапевтичного лікування множинної міеломи виявлено вторинне ураження нервової системи переважно у вигляді полінейропатичного (77,2%) та енцефалопатичного (63,6%) синдромів. Встановлено залежність проявів полінейропатії від тривалості хіміотерапевтичного лікування ММ, що може вказувати на ятрогенні аспекти вторинного ураження периферичної нервової системи.*

Ключові слова: множинна міелома, хіміотерапевтичне лікування, бортезоміб, талідомід, нервова система, полінейропатія.

*НДР № №0111U006303, на тему: Оптимізація та патогенетичне обґрунтування методів діагностики і лікування судинних та нейродегенеративних захворювань нервової системи з урахуванням клініко-гемодинамічних, гормональних, метаболічних генетичних та імунозапальних чинників». Робота виконується за рахунок самофінансування. Наукова праця є фрагментом дисертаційної роботи автора на здобуття звання кандидата медичних наук на тему: «Клініко-параклінічні особливості ураження нервової системи при гемобластозах».*

### **Вступ**

Неврологічні порушення при онкогематологічних захворюваннях відносять до числа вторинних уражень нервової системи. Вони об'єднують різні за механізмами розвитку та локалізацією патологічні стани нервової системи, які пов'язані з пухлинними захворюваннями системи крові. Онкогематологічні захворювання складають 3% всіх новоутворень у дорослих та 36,6% у дітей. Приєднання неврологічної симптоматики до основних симптомів захворювання значно погіршує тяжкість стану хворих та впливає на результат лікування. На сучасному етапі спостерігається неухильне зростання частоти неврологічних ускладнень хіміотерапії зумовлене інтенсифікацією протипухлинного лікування й широким використанням нейротоксичних цитостатиків.

Плазмоклітинна, або множинна, міелома (ММ) представляє собою злоякісне лімфопроліферативне захворювання, що характеризується інфільтрацією кісткового мозку патологічними плазматичними клітинами, секрецією моноклонального імуноглобуліну, який виявляється у сироватці крові або в сечі (М-протеїн) та літичним ураженням кісток, особливо черепу [1-3]. Звертаючи увагу на патогенез множинної міеломи, зрозумілий той факт, що ураження нервової системи є досить частим ускладненням перебігу

ММ. Причинами вторинної патології нервової системи може стати мієломатозна компресія черепно-мозкових нервів у місті їх виходу із порожнини черепа, або стиснення спинного мозку екстрадулярною інфільтрацією плазматичними клітинами хребців, що може спричинити «мієломатозну параплегію» [4].

У кінці 1980-х – на початку 1990-х років ключовою тактикою лікування множинної міеломи виділяли високодозові методи терапії. Протягом наступних 10 років проводились багаточисленні дослідження, які підтвердили, що у більшості випадків інтенсивне лікування (високодозова терапія) з подальшою ауто трансплантацією кісткового мозку сприяє більшій ефективності при ММ [4]. В останні роки у клінічну практику стали активно впроваджувати нові препарати з іншими фармакокінетичними властивостями, а саме: талідомід, механізм дії якого пов'язаний з пригніченням ангиогенезу та утворенням фактора некрозу пухлин (TNF-а), бортезоміб, який представляє собою протеасомний інгібітор. Усі ці препарати використовуються у схемах як індукції, так і консолідації підтримуючого лікування [5]. Проте, з появою цих препаратів ятрогенна нейротоксичність стала основною причиною розвитку периферичної нейропатії [4,5]. Таким чином, питання своєчасного виявлення неврологічного дефіциту, особливо внаслідок хіміотерапевтич-

ного лікування множинної мієломи, має важливе значення для вирішення подальшої тактики ведення пацієнтів.

### Мета дослідження

Метою нашого дослідження було проведення комплексного аналізу клінічних особливостей ураження нервової системи при множинній мієломі на фоні хіміотерапевтичного лікування.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 22 хворих на множинну мієлому, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського протягом 2015-2016 рр. Множинну мієлому діагностували за загальноприйнятими класифікаціями та методичними рекомендаціями [6]. У всіх обстежуваних хворих ретроспективно була виключена патологія нервової системи на момент захворювання та лікування множинної мієломи. Пацієнти із множинною мієломою були розподілені на 2 групи: 9 осіб, які приймали бортезоміб 1,3 мг/м<sup>2</sup> (1 група), 13 пацієнтів, котрі лікувались талідомідом 100 мг в день (2 група). Віковий розподіл у першій групі сягав 55,7±0,5 років, у другій – 58,6± 1,1 років. Середній термін лікування у першій групі тривав 2,9±1,2 років та 3,2±0,9 роки – у другій групі.

У всіх хворих проведено загальноклінічне обстеження, детальне вивчення скарг та анамнестичних даних, комплексне клініко-неврологічне обстеження з дослідженням когнітивних функцій. Серед скарг особливу увагу приділяли наявності загальної слабкості, швидкої втомлюваності, з'ясовували наявність головокружіння, оніміння та відчуття «повзання мурашок по кінцівках». Для характеристики вегетативного тону вивчали показники частоти серцевих скорочень, систолічного та діастолічного артеріального тиску, дихальних рухів, розраховували вегетативні індекси Кердо та Хільденбранта, що дозволило оцінити ступінь дезінтеграції в діяльності вісцеральних систем організму.

Психодіагностичне обстеження проводили за допомогою шкали MMSE (Mini Mental State Examination), таблиць Шульте, тесту Лурія [6,7]. Шкала MMSE дозволяє швидко та ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, сприйняття, концентрацію уваги, функцію мови, праксису. З метою дослідження темпу сенсомоторних реакцій, активної уваги, тренуваності та втомлюваності використовували таблиці Шульте. Оцінку стану довільної вербальної пам'яті проводили методом запам'ятовування 10 слів, не пов'язаних між собою за змістом і емоційно нейтральних (тест О.Р. Лурії).

Результати обробляли статистично з визначенням критерію достовірності Ст'юдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед загальної когорти хворих найбільш частими скаргами були загальна слабкість (100%), швидка втомлюваність (86,3%) та оніміння кінцівок (81,8%), больові відчуття у кінцівках (63,6%), задуха під час фізичного навантаження (59,1%). Характерною відмінністю для другої групи була наявність скарг на тремтіння та слабкість кінцівок (23,7%). Звертає на себе увагу, що середня тривалість прийому талідоміду у даних пацієнтів в другій групі становила 5,2±1,1 років.

Варто зауважити, що найчастішими серед неврологічних синдромів у пацієнтів з обох груп були полінейропатичний (77,2% - 17 хворих) та енцефалопатичний (63,6% - 14 хворих) синдроми. Ознаки радикулопатичного синдрому виявлені лише у 2 пацієнтів (15,4%) з другої групи. З метою виявлення зв'язку між тривалістю хіміотерапевтичного лікування (ХМЛ) та можливим розвитком неврологічних ускладнень внаслідок нейротоксичного впливу препаратів, пацієнти з першої та другої групи були розділені на 2 підгрупи. Першу підгрупу (А) складали пацієнти із тривалістю ХМЛ менше року, другу (В) – пацієнти із тривалістю ХМЛ більше року.

Основні симптоми і синдроми, виявлені у обстежуваних хворих, в залежності від тривалості хіміотерапевтичного лікування, представлені у таблиці 1.

При аналізі даних, наведених у таблиці 1, можна зробити висновок, що прояви полінейропатичного синдрому у пацієнтів першої групи виявляються вже на першому році лікування бортезомібом і загалом обмежуються сенсорним дефіцитом. На відміну від пацієнтів першої групи, в яких вторинне ураження нервової системи наявне вже на першому році ХМЛ (66,6%), хворі другої групи, мають чіткий зв'язок із збільшенням частоти прояву полінейропатії від тривалості прийому талідоміду (у підгрупі «А»-0%, підгрупі «В» - 77,2%), яка у 33,3% випадків мала сенсорно-моторну форму. При цьому прояви енцефалопатичного синдрому не мали чіткої залежності із тривалістю ХМЛ у групах пацієнтів із множинною мієломою.

Визначення тону надсегментарного відділу вегетативної нервової системи за допомогою розрахунку індексу Хільдебранта не виявив достовірних відхилень від нормальних показників (4,6±0,1 балів у першій групі та 4,2±0,3 балів у другій групі). Проте, при обчисленні індексу Кердо (ІК) у першій групі хворих ейтонія (повна вегетативна рівновага) була виявлена лише у одного пацієнта (11,1%), симпатикотонія – у 4-х хворих (44,4%), парасимпатикотонія – у 4 хворих (44,4%). У пацієнтів другої групи переважають парасимпатичного впливу вегетативної нервової системи виявлено у 9 хворих (69,2%), симпатичного - у 4 хворих (30,7%).

Таблиця 1

Неврологічні симптоми у хворих на множинну мієлому в залежності від тривалості хіміотерапевтичного лікування

Неврологічні симптоми	Групи пацієнтів								Всього	% від загальної когорти % від загальної когорти
	перша група, n=9				друга група, n=13					
	«А» (n=3)	%	«В» (n=6)	%	«А» (n=4)	%	«В» (n=9)	%		
ністагм	1	33,3	4	66,6	3	75,0	6	66,6	14	63,6
рефлекторно-пірамідна недостатність	1	33,3	1	16,6	1	25,0	2	22,2	5	22,7
центральні парези	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
периферичні парези	0	0	0	0	0	0	3	33,3	3	13,6
пластична гіпертонія	1	33,3	2	33,3	1	25,0	3	33,3	7	31,8
спастична гіпертонія	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
гіпотонія у кінцівках	0	0	1	16,6	1	25,0	3	33,3	5	22,7
статична атаксія	0	0	1	16,6	1	25,0	4	44,4	6	27,3
динамічна атаксія	1	33,3	3	50	1	25,0	4	44,4	9	40,9
сенситивна атаксія	0	0	2	33,3	0	0	3	33,3	5	22,7
порушення зі сторони ЧМН	1	33,3	2	33,3	1	25,0	1	11,1	5	22,7
зниження сухожилкових рефлексів	2	66,6	6	100	0	0	7	77,7	15	68,1
больова гіпестезія	2	66,6	6	100	0	0	9	100	17	77,2
температурна гіпестезія	2	66,6	6	100	0	0	7	77,7	15	68,1
тактильна гіпестезія	2	66,6	6	100	0	0	6	66,6	14	63,6
гіпестезія глибокої чутливості	1	33,3	5	83,3	0	0	6	66,6	10	45,4

Психодіагностичне обстеження виявило незначні відмінності у групах пацієнтів із ММ. Результати тесту MMSE показали, що у хворих з першої групи загальний бал оцінювання сягав  $28,7 \pm 0,5$  балів, та достовірно переважає показник у другій групі  $26,5 \pm 0,7$  балів ( $p < 0,05$ ). Зниження показнику тесту MMSE в основному було спричинене низьким результатом у субтестах на оперативну пам'ять ( $1,85 \pm 0,4$  балів у першій групі,  $1,5 \pm 0,3$  у другій групі), увагу та підрахунок ( $4,7 \pm 0,1$  балів у першій групі, та  $4,1 \pm 0,2$  балів – у другій). Тест на дослідження уваги за допомогою таблиць Шульте швидше виконували пацієнти з першої групи ( $52,3 \pm 1,1$  с), на відміну від пацієнтів другої групи ( $65,4 \pm 1,2$  с,  $p < 0,05$ ). Результати тесту Лурія по запам'ятовуванню 10 слів не дали вірогідних відмінностей в обох групах, а саме - відсоток фіксування слів при дослідженні короткочасної пам'яті становив  $62,5 \pm 0,2\%$  у першій групі та  $61,2 \pm 0,5\%$  у другій групі. Результати фіксування слів при дослідженні довготривалої пам'яті становили  $33,7 \pm 0,3\%$  та  $23,7 \pm 0,2\%$  відповідно у першій та другій групах.

### Висновки

1. На фоні хіміотерапевтичного лікування множинної мієломи виявлено вторинне ураження нервової системи переважно у вигляді полінейропатичного (77,2%) та енцефалопатичного (63,6%) синдромів.

2. Встановлена залежність проявів полінейропатії від тривалості хіміотерапевтичного лікування ММ, що може вказувати на ятрогенні аспекти вторинного ураження периферичної нервової системи.

### Література

1. Андреева Н.Е. Диагностика и лечение генерализованной плазмцитомы (множественной миеломы) / Н.Е. Андреева, Л.Г. Антипова // Гематолог. журн. – 1977. - Т.49, №8. – С. 76–85.
2. McKenna R. Plasma cell neoplasms. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / R. McKenna, R. Kyle, W. Kuehl [et al.] // IARC Press. - 2008. - V.5, №7. - P. 200–213.
3. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group / The International Myeloma Working Group // Br J Haematol. - 2003. - № 121. - P. 749–757.
4. Maurice V. The neuropathy of multiple myeloma / V. Maurice, Q. Betty, S. Banker [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2008. - V. 21, №2. - P. 73–88.
5. Менделеева Л. П. Современное лечение множественной миеломы / Л. П. Менделеева // Клини. онкогемат. Фунд. исслед. и клин. практика. – 2009. - №1, Т. 2. – С. 65-67.
6. Глузман Д.Ф. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей (цитоморфология, иммуноцитохимия, алгоритмы диагностики). / Д.Ф. Глузман, Л.М. Склярченко, В.А. Надгорная - Киев: ДИА, 2008. – 196с.
7. Зиганов М.А. Скорочтение. / М.А. Зиганов — М.: Эксмо, 2008. — 224 с.

### References

1. Andreeva N.E. Diagnostika i lechenie generalizovannoj plazmotsitomy (mnozhestvennoj mielomy) / N.E. Andreeva, L.G. Antipova // Gematolog. zhurn. – 1977. - T.49, №8. – S. 76–85.
2. McKenna R. Plasma cell neoplasms. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / R. McKenna, R. Kyle, W. Kuehl [et al.] // IARC Press. - 2008. - V.5, №7. - P. 200–213.
3. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group / The International Myeloma Working Group // Br J Haematol. - 2003. - № 121. - R. 749–757.
4. Maurice V. The neuropathy of multiple myeloma / V. Maurice, Q. Betty, S. Banker [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2008. - V. 21, №2. - R. 73–88.
5. Mendeleeva L. P. Sovremennoe lechenie mnozhestvennoj mielomy / L. P. Mendeleeva // Klin. onkogemat. Fund. issled. i klin. praktika. – 2009. - №1, Т. 2. – S. 65-67.
6. Gluzman D.F. Opuholi krovotvornoj i limfoidnoj tkanej (citomorfologija, immunocitohimija, algoritmy diagnostiki). / D.F. Gluzman, L.M. Skljarenko, V.A. Nadgornaja - Kiev: DIA, 2008. – 196s.
7. Ziganov M.A. Skorochtenie. / M.A. Ziganov — M.: Jeksmo, 2008. — 224 s.

### Реферат

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Поддубная А.А.

Ключевые слова: множественная миелома, химиотерапевтическое лечение, бортезомиб, талидомид, нервная система, полинейропатия.

Неврологические нарушения при онкогематологических заболеваниях относятся к числу вторичных поражений нервной системы. Присоединение неврологической симптоматики к основным симптомам заболевания значительно ухудшает тяжесть состояния больных и влияет на результат лечения. На современном этапе наблюдается неуклонный рост частоты неврологических осложнений химиотерапии, что обусловлено интенсификацией противоопухолевого лечения и широким использованием нейротоксических цитостатиков. Плазмноклеточная, или множественная, миелома (ММ) представляет собой злокачественное лимфопролиферативное заболевание, которое характеризуется инфильтрацией костного мозга патологическими плазматическими клетками, секрецией моноклонального иммуноглобулина, который определяется в сыворотке крови или в моче (М-протеин) и литическим поражением костей, особенно черепа. В последние годы в клиническую практику стали активно внедряться препараты таргетного направления для лечения множественной миеломы, а именно: талидомид, механизм действия которого связан с угнетением образования фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) и ангиогенеза, бортезомиб, представляющий собой протеасомный ингибитор. Все эти препараты используются в схемах как индукции, так и консолидации поддерживающего лечения. Однако с их появлением ятрогенная нейротоксичность стала основной причиной развития периферической нейропатии. Таким образом, вопрос своевременного выявления неврологического дефицита, особенно вследствие химиотерапевтического лечения множественной миеломы, имеет важное значение для решения дальнейшей тактики ведения пациентов. Проведенное нами обследование показало, что на фоне химиотерапевтического лечения множественной миеломы выявлено вторичное поражение нервной системы преимущественно в виде полинейропатического (77,2%) и энцефалопатического (63,6%) синдромов. Установлена зависимость проявлений полинейропатии от продолжительности химиотерапевтического лечения ММ, что может указывать на ятрогенные аспекты вторичного поражения периферической нервной системы.

### Summary

CLINICAL PECULIARITIES OF NERVOUS SYSTEM IMPAIRMENT IN MULTIPLE MYELOMA CHEMOTHERAPY

Piddubna A.A.

Key words: multiple myeloma, chemotherapy, bortezomib, thalidomide, nervous system, polyneuropathy.

Neurological disorders in oncohematologic diseases are among the secondary affections of the nervous system. Joining of neurological symptoms with the symptoms of underlying disease significantly aggravates the severity of the patients and influences the result of treatment. At present there is a steady increase in the frequency of neurological complications of chemotherapy due to the intensification of anti-tumour treatment, and the extensive use of neurotoxic cytostatics. Plasma cell or multiple myeloma (MM) is a malignant lymphoproliferative disease characterized by bone marrow infiltration of abnormal plasma cells, the secretion of monoclonal immunoglobulin, which is detected in serum or urine (M-protein), and lytic lesion of bones, especially of the skull. In recent years the targeted drugs for the therapy of multiple myeloma, and namely thalidomide whose mechanism of action associated with inhibition of the formation of tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and angiogenesis, bortezomib, a proteasome inhibitor represents have been actively introduced into clinical practice. All these drugs may be used for induction, consolidation or maintenance of the therapy. However, their use is associated with the emergence of iatrogenic neurotoxicity that has become a major cause of peripheral neuropathy. Thus, the question of the timely detection of neurological deficiency, particularly due to chemotherapy of multiple myeloma, is essential to address the further management of patients. Our study showed that during chemotherapy of multiple myeloma secondary nerve damage mainly in the form of polyneuropathic (77.2%) and encephalopathic (63.6%) syndromes might develop. We described the dependence of the manifestations of polyneuropathy on the duration of chemotherapy of MM, which may indicate some aspects of iatrogenic secondary disorders of the peripheral nervous system.