

Морфологічні зміни периферичних нервів при токсичних нейропатіях, викликаних протипухлинними препаратами

С.Б. ГЕРАЩЕНКО, д. мед. н., професор; О.І. ДЕЛЬЦОВА, д. мед. н., професор

/Івано-Франківський національний медичний університет/

Резюме

Морфологические изменения периферических нервов при токсических нейропатиях, вызванных противоопухолевыми препаратами

С.Б. Герашченко, О.И. Дельцова

В эксперименте изучены токсические нейропатии, возникшие под влиянием эпозоцида, доxorубина, цисплатина, винкристина. Действие цитостатиков разных классов отличается характером морфологических изменений в периферическом нерве. Разработанная концепция морфогенеза токсических нейропатий предполагает выделение последовательных фаз их развития. Полученные данные могут служить основой для изучения синергической нейротоксичности и дифференцированного подхода к поиску эффективных нейропротекторов с целью улучшения качества жизни больных с онкологической патологией.

Ключевые слова: нейротоксичность, эпозоцид, доxorубин, цисплатин, винкрисдин

Summary

Morphological Changes of Peripheral Nerves at Toxic Neuropathies, by Antineoplastic Drugs

S.B. Gerashchenko, O.I. Deltsova

Toxic neuropathies, induced by Etoposide, Doxorubicin, Cisplatin, Vincristin are studied in experiment. Action of cytostatics of different classes differs by character of morphological changes in peripheral nerves. The developed concept of a morphogenesis of toxic neuropathies assumes the identification of consecutive phases of their development. Obtained data can form a basis for studying synergetic neurotoxicity and the differentiated approach to search effective neuroprotectors with the purpose of improvement of quality of a life of patients with malignant tumours.

Key words: neurotoxicity, Etoposide, Doxorubicin, Cisplatin, Vincristin

Успіхи і досягнення хіміотерапії злоякісних пухлин зумовили подовження термінів життя хворих, але часто супроводжуються проявами токсичності. З боку нервової системи основна точка прикладання – це периферичні нерви з ураженням нейронів, транспортної системи аксонів, мієлінової оболонки та гліоцитів [21]. Ятрогенні периферичні нейропатії – ускладнення хіміотерапії злоякісних новоутворень – є зростаючою неврологічною проблемою через високі дози хіміопрепаратів, що застосовуються в комплексній терапії і які можуть викликати ефект синергічної нейротоксичності. Клініцисти-онкологи, розробляючи, впроваджуючи або використовуючи різноманітні схеми хіміотерапії злоякісних пухлин, основну увагу приділяють частоті виникнення та неврологічній симптоматиці уражень периферичної нервової системи у хворих [2–5]. Знання патогенезу і раннє розпізнавання нейротоксичних ускладнень сприятиме розробці надійних методів оцінки і лікування периферичних нейропатій [28].

Нечисленні роботи з цього питання містять, в основному, дані про патоморфологію уражень периферичних нервів. Систематичні дослідження динаміки розвитку токсичних нейропатій, викликаних хіміопрепаратами різних класів, відсутні, що потребує глибокого і всебічного їх вивчення.

У зв'язку з впровадженням у хіміотерапію злоякісних пухлин нових схем комплексного лікування, що передбачають використання високих доз препаратів, пріоритетним завданням є розробка і застосування середників, які мінімізують побічні ефекти хіміопрепаратів. При цьому більшість дослідників відзначають, що перелік нейропротекторів вкрай обмежений [12, 24], а стандарт медичної допомоги – відсутній [23]. Це зумовлено недостатністю знань про механізми розвитку, особливості структурно-функціональних порушень периферичної нервової системи, які виникають під впливом хіміопрепаратів. У зв'язку з вищезазначеним, дослідження особливостей структурних змін у периферичних нервах, викликаних цитостатиками, із використанням уніфікованих підходів і сучасних методик, є важливим і актуальним завданням нейротоксикології [8].

Матеріали та методи дослідження

З метою вивчення всього комплексу змін периферичних нервів проведено експериментально-морфологічне дослідження на 299 білих нелінійних щурах (*Rattus norvegicus* L.), у яких моделювали токсичне ураження периферичної нервової системи

шляхом введення антибластомних хіміопрепаратів – етопозиду (Е), доксорубіцину (Д), цисплатину (ЦП) та вінкристину (В) [6]. Вибір способів відтворення в експерименті токсичних периферичних нейропатій, викликаних антибластомними препаратами, проводився з урахуванням основних параметрів: максимальна схожість за клінічними, нейрофізіологічними і морфологічними критеріями до ятрогенних уражень периферичної нервової системи, що виникають у хворих зі злоякісними новоутвореннями при проведенні хіміотерапії, частота використання в однотипних дослідженнях, які проводяться в інших лабораторіях, наближеність у дозуванні і схемах введення до тих, що застосовуються в онкологічній клініці, мінімальна травматизація піддослідних тварин із дотриманням вимог гуманного ставлення до експериментальних тварин згідно з Положеннями Європейської конвенції про захист тварин (Страсбург, 1985).

У роботі використано комплекс морфофункціональних методик на світлооптичному та ультраструктурному рівнях. При виборі методів дослідження враховано рекомендації Міжгалузевого комітету з нейротоксикології (Interagency Committee on Neurotoxicology, 1995). Об'єктом світлооптичного дослідження з подальшим морфометричним аналізом служили зміни в сідничних нервах. Морфометричне дослідження проводили за допомогою аналізатора зображень на базі програмного забезпечення UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00) в інтерактивному режимі. Визначали площу та периметр профілів волокон та осьових циліндрів в інтернодальних ділянках, коефіцієнт форми профілів волокна та аксона, площу мієлінової оболонки і фігур, обмежених зовнішньою і внутрішньою поверхнями мієлінової оболонки, та співвідношення площ осьового циліндра та мієлінового нервового волокна (МНВ) (g_s). У кожному препараті вимірювали метричні показники всіх волокон, які були зрізані строго поперечно.

Результати та їх обговорення

Структурні зміни периферичних нервів при етопозид-індукованій нейропатії

Щодо впливу Е на периферичні нерви, описані результати клінічних і патоморфологічних наслідків є винятково обмеженими, хоча Е широко застосовується в комплексній протипухлинній терапії. Високі дози Е індукують сенсорну полінейропатію [14]. Неврологічні симптоми починаються з 2-го тижня і на 8-му тижні досягають II–III ступеня тяжкості, переходять у хронічну форму з повільною регресією протягом кількох місяців.

Авторами встановлено, що експериментальна Е-індукована периферична нейропатія є первинною прогресуючою аксонопатією. Формування Е-індукованої периферичної нейропатії проходить у три фази. Слід вказати на певну умовність встанов-

лених термінів кожної стадії – протягом всього терміну спостереження патоморфологічна картина відзначається значною гетерогенністю і мозаїчністю.

I фаза – стадія первинної аксональної реакції (3-я доба). Це порушення структури і конфігурації осьових циліндрів МНВ і безмієлінових нервових волокон (БНВ), дезорганізація мієлоархітекτονіки сідничного нерва, зростання частки дрібних МНВ з площею поперечного перерізу 20,0–40,0 μm^2 до $55,7 \pm 1,4\%$ (контроль – $44,5 \pm 1,0\%$, $p < 0,05$), у метричних співвідношеннях осьових циліндрів і мієлінової оболонки зростання величини показника g_s ($p < 0,05$) на фоні збільшення площі аксонів. Ультраструктурне дослідження показало деформацію аксонів МНВ з ураженням мембранних і немембранних органел аксоплазми, найбільше – тонкої структури мікротрубочок і нейрофіламентів та їх орієнтації, підвищення щільності їх розміщення і зростання абсолютної кількості. У мієліновій оболонці формуються випинання та інвагінації різних розмірів та концентричні відшнуровування, що вільно лежать в аксоплазмі осьового циліндра (рис. 1), інтрамієлінові вакуолі.

У БНВ спостерігається набряк аксоплазми та зниження кількості немембранних органел, у шванноцитах – розширення і деформація елементів апарату Гольджі, ендоплазматичної сітки, дегрануляція гранулярної ендоплазматичної сітки і поверхневі ураження мітохондрій.

II фаза – подальше прогресування Е-індукованої периферичної нейропатії (7-а доба), пов'язане з порушенням системи

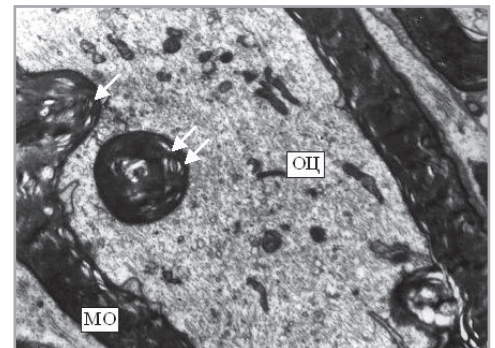


Рис. 1. Порушення конфігурації (↓) та відшнуровування фрагментів (↓↓) мієлінової оболонки з переміщенням в аксон мієлінового нервового волокна сідничного нерва на 3-ю добу експерименту. Електронна мікрофотографія. $36. \times 7000$. Позначення: МО – мієлінова оболонка, ОЦ – осьовий циліндр

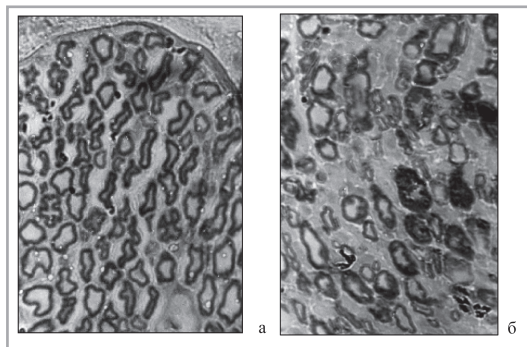


Рис. 2. Порушення мієлоархітекτονіки та прогресування набряку ендоневрію сідничного нерва на 3-ю (а) та 15-ту (б) добу Е-індукованої нейропатії. Мікрофотографії. Напівтонкі зрізи. Забарвлення толудиновим синім. $36. \text{об. } 40, \text{ок. } 1,7$

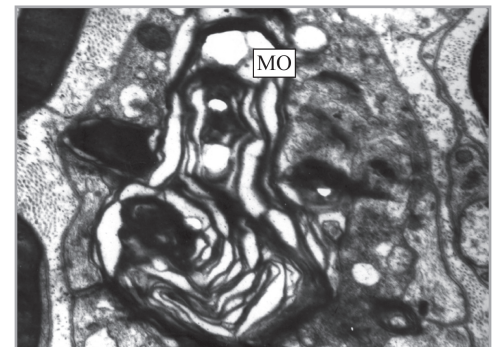


Рис. 3. Фрагментація осьових циліндрів (ОЦ) і розпад мієлінової оболонки (МО) мієлінових нервових волокон сідничного нерва на 15-ту добу Е-індукованої периферичної нейропатії. Електронна мікрофотографія. $36. \times 6800$

мікроциркуляції периферичних нервів і набряком ендоневрію, яке на 15-ту добу захоплює найдрібніші прошарки сполучної тканини (рис. 2).

Водночас за цих умов морфометрично і статистично доведено, що перекалібрування і зміна форми МНВ зумовлені поєднаним збільшенням діаметра аксонів при відносно збережених метричних параметрах і ультраструктурній організації мієлінової оболонки.

III фаза – дегенеративні зміни МНВ (15-та доба), поява численних МНВ з ознаками атрофії, дегенерації або розпаду осьових циліндрів, руйнування шванноцитів, деструкція мієлінової оболонки (рис. 3).

Вплив доксорубіцину на структуру периферичних нервів

Показаннями до застосування Д є злоякісні пухлини різних органів. Проведене авторами дослідження показало, що Д викликає периферичну нейропатію, яка розвивається в три фази. Перша фаза триває до 12-ї доби після введення Д, друга – з 17–24-ї доби, третя – на 31-шу добу досліду.

I фаза. На 8-му добу в одних пучках домінують МНВ із набухлими осьовими циліндрами, просвітленою аксоплазмою, невеликою кількістю елементів цитоскелета і відносно тонкою мієліновою оболонкою, в інших переважають зморщені, деформовані МНВ з явищами атрофії осьових циліндрів, високою щільністю хаотично орієнтованих нейрофіламентів і мікротрубочок, скупченнями мембранних органел, порушенням тонкої організації, деформації і фрагментації мієлінової оболонки (рис. 4).

Порушення кореляційних співвідношень між структурами МНВ свідчать про виражений поліморфізм реактивних змін і підтверджують різну чутливість аферентних і еферентних волокон різних метричних субпопуляцій до пошкоджувального впливу Д. Патоморфологічна картина відрізняється від спостережень R.J. Voegman та співавт. [11], які встановили односпрямовані зміни МНВ. Це протиріччя, на думку авторів, відображає залежність ступеня пошкодження МНВ від концентрації Д в ендоневрії та свідчить про наявність критичної межі, при якій відбувається зрив компенсаторних можливостей МНВ.

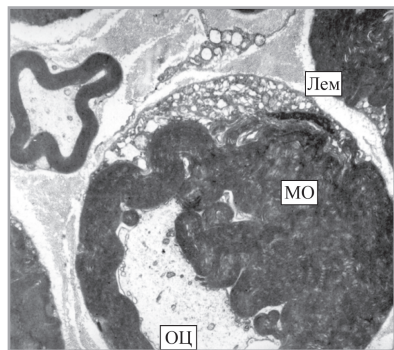


Рис. 4. Гіпертрофія мієлінової оболонки (МО), стиснення осьового циліндра (ОЦ), вакуолізація цитоплазми нейролемоцита (Лем) мієлінового нервового волокна великого діаметра сідничного нерва на 8-у добу експерименту. Електронна мікрофотографія. 36. $\times 4000$

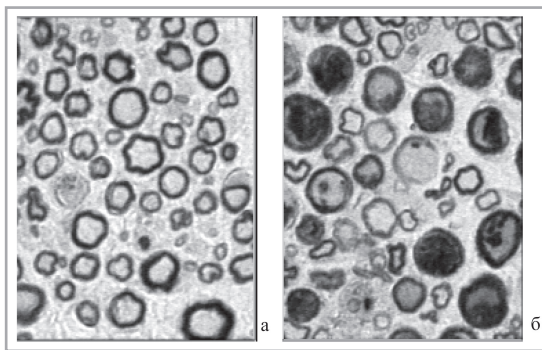


Рис. 5. Поліморфізм мікроскопічної картини порушень мієлоархітекτονіки сідничного нерва на 30-ту добу: а – мієлінові нервові волокна великого і середнього діаметра, б – гіперплазія мієлінової оболонки, атрофія осьових циліндрів, вторинна демієлінізація мієлінових нервових волокон. Мікрофотографії. Напівтонкі зрізи. Забарвлення толуїдиновим синім. 36. об. 20, ок. 1,7

II фаза (17–24-та доба) характеризується переважанням МНВ із набухлими осьовими циліндрами, набряком аксоплазми, зменшенням кількості немембранних органел або навпаки – зростанням щільності галоплазми осьових циліндрів і кількості нейрофіламентів. В обох випадках визначається порушення орієнтації немембранних компонентів аксоплазми та деструкція мітохондрій і гладенької ендоплазматичної сітки. Частка МНВ з площею поперечного перерізу понад 80,0 μm^2 на 24-ту добу зростає ($p < 0,05$). Мієлінова оболонка стоншується, пластини мієліну розщеплюються вздовж проміжних світлих ліній, виникає периаksonальний набряк та деструкція аксолеми, що співпадає з термінами розвитку неврологічної симптоматики у хворих, яка проявляється атаксією [13]. Шванноцити у стані глибокої дистрофії. В популяції МНВ показник коефіцієнта форми осьових циліндрів і волокон у всіх метричних субпопуляціях зростає. Метричні співвідношення між площею осьових циліндрів і мієліновою оболонкою порушуються, показник g_s підвищується ($p < 0,05$). Виявлені морфологічні зміни можуть зумовлювати порушення провідності нервових волокон і виникнення неврологічної симптоматики [18].

III фаза. У морфологічній картині сідничного нерва виражений поліморфізм змін МНВ (рис. 5).

Характер кореляційних співвідношень виявив появу численної популяції волокон із тонкими осьовими циліндрами і гіпертрофованою мієліновою оболонкою (рис. 6).

Ультраструктурно порушення в осьових циліндрах проявляються їх набуханням або зморщенням, розрідженням або зростанням їх кількості, порушенням архітекτονіки нейротрубочок і нейрофіламентів, деструкцією мітохондрій і гладенької ендоплазматичної сітки. Аксолема багатьох МНВ зазнає локальної деструкції, в аксоплазмі – периаksonальний набряк. Явища спотвореної регенерації у формі гіпертрофії або гіперплазії мієлінової оболонки нерідко супроводжуються вторинною демієлінізацією. З'являються шванноцити з ознаками регенерації. Типовими є явища розпаду МНВ та макрофагальна резорбція їхніх уламків (рис. 7).

Отримані нами результати свідчать про високий ступінь реалізації нейротоксичних властивостей Д.

Роль порушень периферичних нервів у патоморфогенезі цисплатин-індукованих нейропатій

Неврологічна симптоматика при ЦП-індукованій нейропатії нагадує картини, описані при отруєннях солями тяжких металів: це розлади чутливості – біль різної інтенсивності в дистальних ділянках ніг і рук, болючість при пальпації вздовж нервових стовбурів, асиметричні дизестезії. Гіпоестезії в дистальних відділах кінцівок мають перебіг за типом «шкарпеток» і «рукавичок». Рухова сфера, як правило, не уражується. Перші симптоми ура-

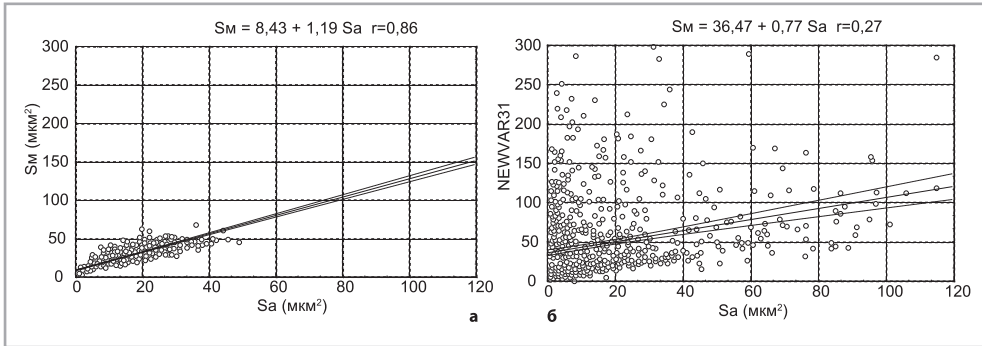


Рис. 6. Характер кореляційних співвідношень між площею осевого циліндра (S_a) і мієлінової оболонки, яка його оточує (S_m), у контролі (а) і на 30-ту добу досліді (б)

ження з'являються протягом першого місяця другого курсу ЦП-терапії і тривають до 18 місяців після проведеного курсу.

Результати досліджень авторів дозволяють вважати, що перебіг ЦП-індукованої нейропатії характеризується наявністю трьох основних фаз.

I фаза (4-та доба). Ураження чутливого компоненту сідничного нерва – одночасне ураження периферичних відростків аферентних нейронів на фоні порушення ультраструктури і проникності мікрогемосудин, набухання (набряк) осевих циліндрів, зменшення кількості і дезорієнтація мікротрубочок і нейрофіламентів. У шванноцитах порушуються структури ендоплазматичної сітки і апарату Гольджі (рис. 8). Морфометричний аналіз показав значні зміни саме в дрібних МНВ (порушення конфігурації їх осевих циліндрів і мієлінової оболонки).

Морфометричне дослідження вказує на стійке підвищення відсотка МНВ із площею поперечного перерізу понад 60,0 μm^2 протягом усього терміну спостереження (рис. 9).

Електронно-мікроскопічне дослідження виявило зміни в осевих циліндрах МНВ і БНВ усіх метричних субпопуляцій: набухання осевих циліндрів, зменшення кількості мікротрубочок і нейрофіламентів. У цитоплазмі шванноцитів виявляються набряк, розширення просвіту цистерн апарату Гольджі, гранулярної ендоплазматичної сітки з явищами її дегрануляції. Таким чином, у проведеному авторами дослідженні підтвердилася гіпотеза про можливу роль ураження шванноцитів у розвитку токсичної нейропатії.

II фаза (7–21-ша доба). Поглиблення дистрофічних змін провідникового компоненту сідничного нерва і його шванноцитів. У МНВ різного калібру наростають явища зморщення та деформації зі збільшенням щільності мікротрубочок і нейрофіламентів, набряку аксоплазми. Морфологічні прояви порушення аксонного тран-

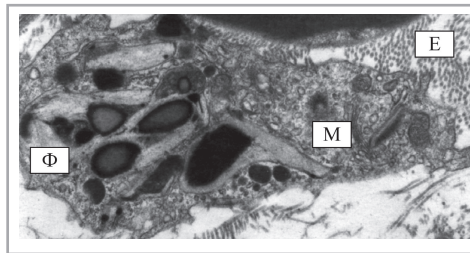


Рис. 7. Ендоневральний макрофаг, що містить продукти розпаду мієлінових нервових волокон (30-та доба). Електронна мікрофотографія. 36. $\times 10\ 000$. Позначення: М – макрофаг, Φ – фаголізосоми, Е – ендоневрій

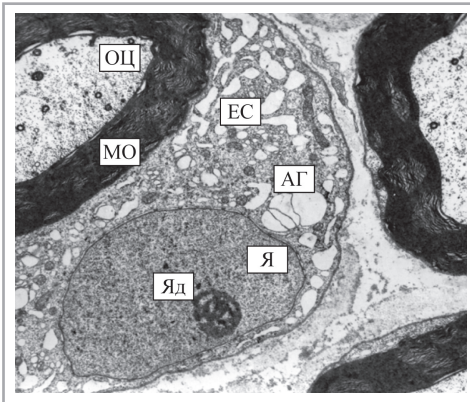


Рис. 8. Розширення цистерн ендоплазматичної сітки (ЕС) і елементів апарату Гольджі (АГ) у шванноцитах мієлінових нервових волокон на 4-ту добу. Електронна мікрофотографія. 36. $\times 6000$. Позначення: Я – ядро, Яд – ядерце, МО – мієлінова оболонка, ОЦ – осевий циліндр

спорту прогресують. Пошкоджується енергетичний апарат клітин – мітохондрії. Морфометрично доведено зростання деформації осевих циліндрів з одночасними глибокими порушеннями архітекτονіки мікротрубочок і нейрофіламентів на фоні їх ущільнення, деструкція інтрааксональних мітохондрій і гладенької ендоплазматичної сітки, вогнищеве руйнування аксолеми осевих циліндрів, розвиток периаксонального набряку. У шванноцитах – набряк цитоплазми, дезорганізація структури мітохондрій, апарату Гольджі і ендоплазматичної сітки. У більшості МНВ у мієлінової оболонці визначається руйнування проміжних світлих ліній мієліну. Часто виявляються прояви демієлінізації зі значною дезорганізацією мієлінової оболонки і відокремленням фрагментів мієліну, що вільно лежать у цитоплазмі шванноцита або оточуються аксоплазмою. Цей різновид змін можна пояснити реакцією процесомії (мезаксонотомії) в умовах порушеного енергетичного і білкового обміну, завдяки якому клітина Шванна позбавляється метаболічно залежної ноші шляхом перетворення пластинок мієліна на цитоплазматичні (інтрааксональні) вклучення. Така реакція є адаптивною, спрямованою на забезпечення у волокнах умов для регенерації. Морфологічні зміни в БНВ поглиблюються.

III фаза. Гетерогенні порушення (31-ша доба) із поєднанням прогресуючого токсичного ураження аферентних нейронів і явищами спотвореної регенерації МНВ (рис. 10). Виявлено значний ступінь дезорганізації та дезорієнтації нейротрубочок і нейрофіламентів, які є важливою ланкою структурного забезпечення механізмів аксонального транспорту.

Структурно-функціональні аспекти порушення периферичних нервів при вінкристин-індукованій нейропатії

Результати клінічних досліджень свідчать про те, що В викликає парестезії, невралгічний біль, атаксію, арефлексії, оніміння кінцівок, периферичні нейропатії та полінейропатії з больовим синдромом, можливе випадіння глибоких сухожильних рефлексів, звисан-

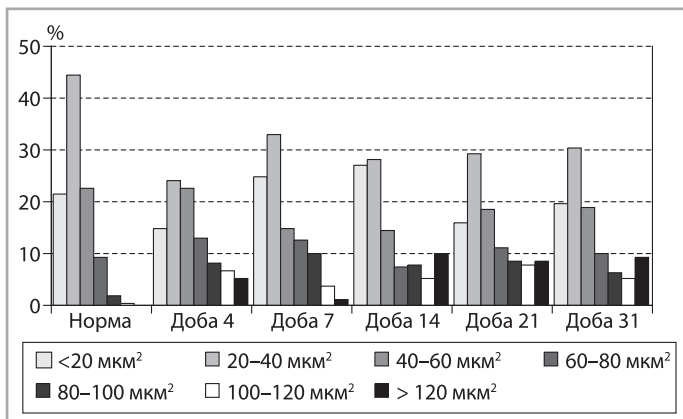


Рис. 9. Гістограми розподілу мієлінових нервових волокон сідничного нерва за величиною показника площі поперечного перерізу волокон в динаміці ЦП-індукованої нейропатії

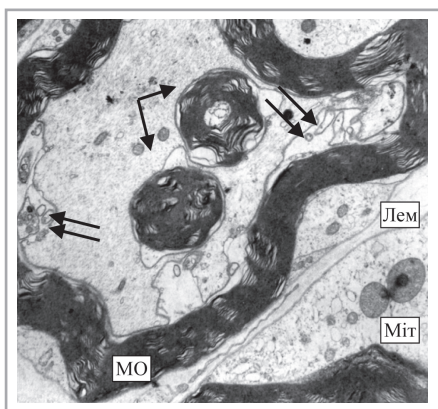


Рис. 10. Фрагментація мієлінової оболонки (↓), скопчення мембранних структур у периаксональному просторі (↓↓), гідропічна дистрофія нейролемоцитів мієлінових нервових волокон великого діаметра на 31-шу добу експерименту. Електронна мікрофотографія. 36. ×6000. Позначення: Міт – мітохондрія, МО – мієлінова оболонка, Лем – нейролемоцит

тури нейротрубочок і нейрофіламентів МНВ і БНВ з переважним набуханням осьових циліндрів і потовщенням мієлінової оболонки на фоні набряку аксоплазми осьових циліндрів МНВ усіх метричних субпопуляцій, порушення топографії мікротрубочок і нейрофіламентів зі зменшенням їх кількості, нерівномірним розподілом у цитоплазмі. На 7-му добу з'являються МНВ, які містять щільно розташовані дезорієнтовані мікротрубочки і нейрофіламенти в електроннощільній аксоплазмі з псевдофібрилярними структурами, що може бути наслідком прямої пошкоджуючої дії В (рис. 11).

Це спричиняє сповільнення аксонального транспорту, що підтверджує цей фактор у морфогенезі В-індукованих нейропатій. У мієліновій оболонці порушується конфігурація і тонка організація проміжних світлих ліній мієліну. Пошкодження шванноцитів автори схильні розцінювати як метаболічно залежну реакцію на порушення процесів інтрааксонального транспорту, іонної і гідродинамічної рівноваги між аксоплазмою осьового циліндра і цитоплазмою шванноцита, процесів внутрішньоклітинного транспорту в них.

II фаза (8–21-ша доба). Глибокі дистрофічні порушення провідникового компоненту сідничного нерва прогресують, з'являються деформовані МНВ зі зморщеними осьовими циліндрами та ознаками гіпертрофії та гіперплазії мієлінової оболонки, високою щільністю і хаотичною орієнтацією немембранних органел, вогнищевими скопченнями мітохондрій, деструкцією гладенької ендоплазматичної сітки, осміофільних включень цитоплазми та паракристалічних структур (рис. 12).

Дезорієнтація мікротрубочок може бути зумовлена В-індукованою деполімеризацією, яка викликає їх вкорочення і призводить до пошкодження білків, що забезпечують правильну орієнтацію нейротрубочок. Мієлінова оболонка деформована, фрагментована, визначаються значні порушення її ламелярної структури з ознаками демієлінізації, в окремих – гіперплазія мієлінової оболонки. Морфометричний аналіз констатував відновлення площі поперечного перерізу МНВ і осьових циліндрів водночас зі зниженням коефіцієнта форми волокон у більшості метричних субпопуляцій.

Зважаючи на те, що нейротоксичність є одним із факторів, які обмежують використання високих доз хіміопрепаратів в онкологічній клініці, перед науковцями постає актуальне завдання пошуку середників, які мають властивості нейропротекторів. На сьогодні немає достатніх доказів для призначення специфічного лікування при токсичних нейропатіях, зумовлених застосуванням хіміопрепаратів. Є загальні рекомендації, розроблені на підставі врахування патогенетичних моментів розвитку ускладнень. Часто використовуються препарати для лікування діабетичної нейропатії.

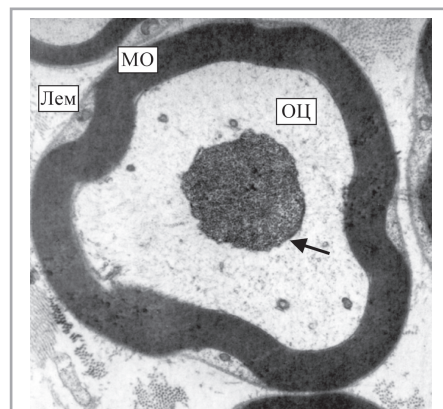


Рис. 11. Порушення орієнтації, розрідження мікротрубочок і нейрофіламентів, утворення дрібногранулярних структур (↓) в аксонах мієлінових нервових волокон на 3-ю добу після введення вінкрістину. Електронна мікрофотографія. 36. ×7000. Позначення: ОЦ – осьовий циліндр, МО – мієлінова оболонка, Лем – нейролемоцит

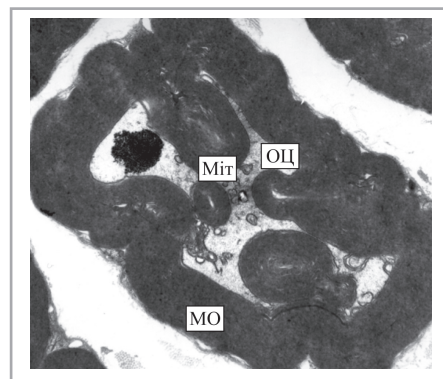


Рис. 12. Деформація і фрагментація мієлінової оболонки, порушення архітекtonіки немембранних компонентів аксоплазми, вогнищеві скопчення органел, деструкція мітохондрій у мієлінових нервових волокнах великого діаметра (21-ша доба). Електронна мікрофотографія. 36. ×8000. Позначення: МО – мієлінова оболонка, ОЦ – осьовий циліндр, Міт – мітохондрії

тичних полінейропатій [5]. Кращим підходом до лікування вважається симптоматичне лікування [19]. При больовому синдромі автори рекомендують широкий спектр знеболюючих засобів, зокрема нестероїдні протизапальні засоби. У разі їхньої неефективності застосовують опіоїди, залежно від стану хворого, і наголошують на тому, що не виявлено ефективності при застосуванні антидепресантів і антиконвульсантів у лікуванні периферичних нейропатій.

Для оцінки тяжкості нейротоксичності використовуються критерії СТС (common criteria toxicity) – легкий (I), помірний (II) і тяжкий (III і IV) ступені тяжкості процесу. При I ступені враховуються скарги пацієнтів або порушення, які не впливають на якість життя, наприклад, випадіння сухожильних рефлексів; при помірному (II) – об'єктивні неврологічні порушення, погіршення функцій, але які не впливають на щоденну активність хворих; тяжкому (III) і вкрай тяжкому (IV) – об'єктивні розлади, які порушують щоденну активність хворих [7].

Так, при I ступені випадіння сухожильних рефлексів не потребує проведення коригуючої терапії. Протягом 1–2 місяців хворі можуть приймати препарати у формі таблеток, що покращують мікроциркуляцію в дистальних відділах кінцівок і активізують метаболічні процеси, ноотропі і засоби, що поліпшують тканинний обмін, блокатори кальцієвих каналів. При II ступені нейротоксичності при помірно виражених парестезіях, які поєднуються з об'єктивними розладами чутливості і порушенням функцій рекомендовано внутрішньом'язове введення судинних і ноотропних препаратів з подальшим переходом на таблетовані форми протягом 1–3 місяців і вітамінів групи В. Для лікування III–IV ступеня токсичності показана детоксикаційна терапія плазмозамінниками, судинними, ноотропними засобами внутрішньовенно крапельно з переходом на таблетовані форми. При токсичності, яка викликана ЦП, можна спостерігати ефект при застосуванні димеркапролу (комплексотворюючого засобу) внутрішньом'язово, №10.

На підставі результатів фундаментальних дисциплін і експериментів на тваринах серед фармакологічних препаратів та різних за своєю природою хімічних речовин протекторні властивості і здатність суттєво знизити нейротоксичність виявлено у таких лікарських засобах, як глютаціон [27], ацетил-L-карнітин [15], глютамін [8, 16], альфа-ліпоева кислота [22], ретиноева кислота [10], вітамін Е [20], внутрішньовенне введення кальцію і магнію [25, 29].

Пошук нейропротекторів ведеться постійно з використанням найновіших даних щодо ураження нервової тканини при хіміоіндукованій нейропатії. Проведено експериментальні спроби використати нейротрофічні агенти – фактор росту нервів, фактор росту фібробластів, рекомбінантний гліальний фактор росту-2 людини, інсуліноподібний фактор-1, нейротропін-3, нейротропін-9. К. Наукава та співавт. [17] наважилися вводити фактор росту нервів хворим зі злоякісними новоутвореннями попередньо і під час курсів хіміотерапії ЦП, В і таксоллом – і отримали позитивний ефект.

Великого значення при розвитку нейропатії, індукованої хіміо-препаратами, останнім часом надається антиоксидантній системі організму. З метою ліквідації порушень у системі перекисного окислення ліпідів та антиоксидантній системі в якості протекторів запропоновано і апробовано на тваринах екстракт гінко-білоба і α -токоферол [26]. ЦП-індуковані периферичні нейропатії також

є об'єктом вдалої спроби генної терапії в експерименті, що може започаткувати появу нового класу засобів і прогресивного підходу до вирішення багатьох проблем нейротоксикології.

Висновки

Узагальнюючи результати дослідження, слід зазначити, що Е, Д, ЦП і В при введенні щуром у дозах і за схемами, наближеними до тих, які використовуються в хіміотерапії хворих зі злоякісними пухлинами, викликають токсичні нейропатії. Вони відрізняються характером морфологічних змін, послідовністю і термінами виникнення, що пояснюється відмінністю впливу цитостатиків різних класів на компоненти периферичних нервів. У морфогенезі токсичних нейропатій, викликаних антибластомними цитостатиками, виділяються послідовні стадії, особливості яких зумовлені своєрідним поєднанням взаємозумовлених реактивних змін, процесів альтерації і компенсації в аферентних і еферентних нейронах та перинейрональних структурах.

Е-індукована периферична нейропатія розвивається як первинна аксонопатія з виникненням дистрофічних уражень нейронів і дегенерацією частини волокон. За умов Д-індукованої нейропатії авторами вперше встановлено порушення метричних характеристик і дистрофічні зміни МНВ, поглиблення морфологічних порушень провідникового компоненту нерва. ЦП-індукована периферична нейропатія характеризується одночасним ураженням перикаріонів і периферичних відростків аферентних нейронів на фоні дезорганізації системи мікроциркуляції в стовбурі нерва. При В-індукованій периферичній нейропатії встановлено порушення мієлоархітектоніки, яке характеризується переважно набуханням осьових циліндрів і потовщенням мієлінової оболонки, виникненням набряку ендоневрію. Порушення ендоневральної мікроциркуляції є патогенетичним фактором змін у провідниковому апараті нервових стовбурів.

Отримані дані можуть служити підґрунтям для вивчення механізмів синергічної нейротоксичності при поєднаному використанні антибластомних препаратів різних класів, основою для пошуку ефективних нейропротекторів, здатних знизити побічний вплив цитостатиків на периферичну нервову систему, що сприятиме покращенню якості життя хворих зі злоякісними пухлинами в умовах застосування сучасної комплексної хіміотерапії.

Література

1. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. – М.: Медицина, 1984. – 304 с.
2. Зайцева О.В. Економична оцінка протипухлинної терапії метастатичного раку легень та її ускладнень на прикладі клінічної ситуації / О.В. Зайцева, В.Ф. Завізон, І.М. Бондаренко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – №2 (21). – С. 67–70.
3. Кондратьев В.Б. Лечение и профилактика осложненной химиотерапии препаратами платины и таксолами / В.Б. Кондратьев, Н.А. Карасева // Практическая онкология. – 2000. – №3. – С. 38–42.
4. Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, №3. – С. 168–176.
5. Холодова Н.Б. Особенности проявления и лечения постхимиотерапевтической полинейропатии / Н.Б. Холодова, В.М. Сотников, Н.Ю. Добровольская [и др.] // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2010. – №10. – Режим доступу до журн.: <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/holodova-v10.htm>.

6. Чайковський Ю.Б. Міжканинні взаємодії периферійного нерва в нормі та патології / Ю.Б. Чайковський, О.І. Дельцова, С.Б. Геращенко. – Івано-Франківськ: Лілея-НВ, 2009. – 408 с.
7. Шакирова И.Н. Нейротоксичность современных цитостатиков / И.Н. Шакирова. – Режим доступу до журн.: www.avrivnik.ru/.../newinf_005_01.doc.
8. Amara S. Oral glutamine for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *Ann. Pharmacother.* – 2008. – Vol. 42 (10). – P. 1481–1485.
9. Argyron A.A. Toxic peripheral neuropathy associated with commonly used chemotherapeutic agents / A.A. Argyron, V. Zolota, O. Kyriakopoulou [et al.] // *J. BUON.* – 2010. – Vol. 15 (3). – P. 435–436.
10. Arrieta O. Retinoic acid reduced chemotherapy-induced neuropathy in an animal model and patients with cancer // 2011. – Vol. 77 (10). – P. 987–995.
11. Boegman R.J. Neurotoxicity of adriamycin and misonidasole in the mouse / R.J. Boegman, B. Scarth // *Exp. Neurol.* – 1985. – Vol. 87 (1). – P. 1–8.
12. Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity / G. Cavaletti, P. Marmiroli // *Nat. Rev. Neurol.* – 2010. – Vol. 6 (10). – P. 657–666.
13. Cho E.S. Neurotoxicology of vincristine in the cat // *Arch. Toxicol.* – 1983. – Vol. 52 (2). – P. 83–90.
14. Chu C.C. Sensory neuropathy due to Baijiaolian (Podophyllotoxin) intoxication / C.C. Chu, C.C. Huang, N.S. Chu // *Eur. Neurol.* – 2000. – Vol. 44 (2). – P. 121–123.
15. De Grandis D. Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a short review / *CNS Drugs.* – 2007. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 39–43.
16. Gaurav K. Glutamine A: A novel approach to chemotherapy-induced toxicity / K. Gaurav, R.K. Goel, M. Shukla [et al.] // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* – 2012. – Vol. 33 (1). – P. 13–20.
17. Hayakawa O. Prevention of neurotoxicity induced by cisplatin, vincristine and taxol depends on toxicity of each drug and NGF treatment schedule: In vitro study of adult rat sympathetic explants / O. Hayakawa, T. Itoh, H. Niwa [et al.] // *Brain Res.* – 1988. – Vol. 794 (2). – P. 313–319.
18. Herrmann D.H. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies // D.H. Herrmann, J.W. Griffin, P. Hauer [et al.] // *Neurology.* – 1999. – Vol. 53 (8). – P. 1634–1640.
19. Kaley T.J. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / T.J. Kaley, L.M. Deangelis // *Br. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 145 (1). – P. 3–14.
20. Kottschade L.A. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase SSS clinical trial / L.A. Kottschade, J.A. Sloan, M. Mazurczak [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2011. – Vol. 19 (11). – P. 1768–1777.
21. Malik B. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy / B. Malik, M. Stillman // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2008. – Vol. 12 (3). – P. 165–174.
22. Melli G. Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy / G. Melli, M. Taiana, F. Carnozzi [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2008. – Vol. 214 (2). – P. 276–284.
23. Nogushi E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy / E. Nogushi, Y. Maeda // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2011. – Vol. 38 (11). – P. 1773–1776.
24. Ocean A.J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies / A.J. Ocean, L.T. Vahdat // *Support Care Cancer.* – 2004. – Vol. 12 (9). – P. 619–625.
25. Pachman D.R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment / D.R. Pachman, D.R. Barton, J.C. Watson [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 90 (3). – P. 377–387.
26. Park S.B. Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies / S.B. Park, A.V. Krishnan, C.S. Lin [et al.] // *Cur. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 15 (29). – P. 3081–3094.
27. Stillman M. Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / M. Stillman, J.P. Cata // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2006. – Vol. 10 (4). – P. 279–287.
28. Velasco R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: unresolved issue / R. Velasco, J. Bruno // *Neurologia.* – 2010. – Vol. 25 (2). – P. 116–131.
29. Wolf S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies / S. Wolf, D. Barton, L. Kottschade [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 44 (11). – P. 1507–1515.