ФГБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет им.проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого” Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: дмн, профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: дмн Кадричева Т.Г.

РЕФЕРАТ на тему: “Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей”

Выполнила: ординатор 1 года, специальности Педиатрия

Кригян Валерия Евгеньевна

Красноярск, 2022

**Оглавление**

**Список сокращений......................................................................................................3**

**Введение..........................................................................................................................4**

**Основная часть.........................................................................................................5-16**

I.Общие сведения о вариабельности нейротоксичных свойств химиопрепаратов

II. Понятие о нейролейкимии на примере острых лейкозов:

1.Неврологические осложнения, связанные с основным заболеванием

2.Неврологические осложнения, связанные с проведением терапии

III. Лечение нейротоксичности

IV. Примеры нейротоксического действия некоторых химиотерапевтических препаратов, применяемых в детской онкологической практике

**Заключение...................................................................................................................17**

**Список литературы.....................................................................................................18**

**Список сокращений**

**АД- артериальное давление**

**МРТ-магнитно-резонансная томография**

**МТХ-метотрексат**

**НЛ-нейролейкемия**

**НТР-нейротоксические реакции**

**ОЛЛ-острый лимфобластный лейкоз**

**ОМЛ-острый миелобластный лейкоз**

**ПХТ- полихимиотерапия**

**СЗОЛ-синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии**

**ЦНС- центральная нервная система**

**Введение**

 Одним из наиболее распространенных методов лечения онкологических заболеваний у детей является химиотерапия. Высокая чувствительность большинства опухолей в детском возрасте к лекарственным препаратам обусловлена морфологическими особенностями, в частности низкой дифференцировкой опухолей, высокой пролиферативной активностью с общей и местной агрессивностью опухолевого процесса, быстрым ростом и метастазированием. В педиатрической практике, как правило, используется сочетание нескольких препаратов, которые в той или иной степени активны при данной опухоли. Препараты для полихимиотерапии подбирают таким образом, чтобы они имели различные механизмы действия, а их побочные действия не суммировались. Однако применение химиотерапевтических препаратов определяется высокой частотой побочных эффектов, в том числе связанных с нейротоксичностью . Присоединение неврологической симптоматики к основной клинической картине онкологического заболевания существенно усугубляет тяжесть состояния больных и влияет на прогноз.[1]

**Основная часть**

Центральная нейротоксичность может проявиться на уровне спинного мозга миелопатией (встречается крайне редко при интратекальном введении препаратов), на уровне головного мозга - различными психовегетативными нарушениями и острой, подострой или прогрессирующей энцефалопатией с развитием синдрома нарушенного сознания; судорожного синдрома; двигательных нарушений (пирамидных, экстрапирамидных, мозжечковых); когнитивных расстройств и др. Часто наблюдаются такие проявления токсичности как головная боль и головокружение. Центральные вегетативные (надсегментарные) и психовегетативные нарушения включают вегетативную лабильность, вегетативные кризы (панические атаки), эмоционально-аффективные расстройства и астенические состояния [4].

**I.Общие сведения о вариабельности нейротоксичных свойств химиопрепаратов**

 Вариабельность манифестации нейротоксичности химиопрепаратов достаточно широкая. Нейротоксические эффекты могут быть острыми (возникающие в первые часты после введения препарата), подострыми (возникающие в процессе проведения химиотерапии, чаще к концу курса лечения), отсроченными (проявляющиеся до 6 недель от начала курса химиотерапии) или отдаленными (развивающиеся позднее 6-8 недель после окончания курса ПХТ) по времени возникновения, обратимыми или необратимыми (или же частично обратимыми) по типу их регресса. При лечении опухолей центральной нервной системы нейротоксичность усугубляется действием самой опухоли на нервную систему, дополнительными методами терапии и собственно нейротоксичностью препарата . Для детского возраста характерно развитие комплекса когнитивных нарушений на фоне химиотерапии [5].

Нейротоксичность химиопрепаратов определяется различными патогенетическими механизмами. Наиболее чувствительными клетками центральной нервной системы являются нервные клетки-предшественники и олигодендроциты . Среди основных механизмов патогенеза поражения нервной системы выделяют прямую нейротоксичность, иммуноопосредованный ответ и повреждения ДНК [5].

Оценка степени тяжести заболевания у детей затруднена, поэтому используются объективные и субъективные критерии . Субъективно ребенок может жаловаться на парестезии, нарушение чувствительности, моторной функции (провисание стопы). Объективное нейрофизиологическое обследование включает в себя исследование скорости проводимости нерва и электромиографию, которые не всегда выполнимы в детской практике в связи с болезненностью процедур [1].

**II. Понятие о нейролейкимии на примере острых лейкозов.**

Под нейролейкемией (НЛ) понимают инфильтрацию бластами мозговых оболочек, корешков нервов, вещества мозга[7] . С целью профилактики нейролейкемии при каждой люмбальной пункции рекомендовано вводить 3 препарата: Метотрексат, Цитозина арабинозид, Преднизолон. Дозировка препаратов в зависимости от возраста приведена в таблице 1[6].

(Табл 1)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Дети до 1 года |  Дети старше 1 года |
| Метотрексат | 6мг | 8мг |
| Цитозина арабинозид | 20мг | 30мг |
| Преднизолон | 6мг | 8мг |

Осложнения со стороны ЦНС при ОЛ у детей подразделяются на индуцированные основным заболеванием и ассоциированные с лечением.

**1.Неврологические осложнения, связанные с основным заболеванием**

Выделяют:

-Первичную нейролейкемию

-Нейролейкемию в структуре рецидива основного заболевания

Изолированным ЦНС- рецидивом считается:

а) выявление более чем 5 клеток в 1 мкл ликвора при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) и более 10 клеток для острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), при этом клетки морфологически однозначно идентифицируются как бласты [7].

Б) появление стойкой очаговой неврологической симптоматики и/или выявление структурных внутричерепных изменений на МРТ . Наиболее распространенными неврологическими симптомами при НЛ являются головная боль, нарушение поведения, судорожный синдром, а также вовлечение различных черепных нервов – зрительного, тройничного (особенно нижней ветви), лицевого и др[7]. (рис 1).

 рис. 1 (невропатия лицевого и глазодвигательного нервов) А-до развития рецидива; Б,В-перед началом терапии; Г, Д, Е-после лечения

**2. Неврологические осложнения, связанные с проведением терапии**

Нейротоксические реакции чаще всего обусловлены интратекальным введением метотрексата (МТХ)[7].

К группе риска по развитию НТР относятся дети старше 10 лет [7]. Наиболее часто из НТР регистрируют:

1. **задний возвратный синдром лейкоэнцефалопатии**

состоит из клинических (головные боли, нарушение сознания, судороги, расстройства зрения) и радиологических (двусторонние относительно симметричные гиперинтенсивные очаги, преимущественно в задних отделах головного мозга) симптомов, обусловлен развитием острого вазогенного отека головного мозга и обратимого повреждения субкортикального белого вещества в задних отделов мозгах[8].

**Клиника:**

СЗОЛ развивается остро или подостро — от нескольких часов до нескольких суток, по данным разных авторов, возрастной диапазон колеблется от 11 до 70 лет или от 4 до 90 лет. Часто проявления возникают в контексте острой неконтролируемой артериальной гипертензии с систолическим артериальным давлением в диапазоне от 160 до 190 мм рт. ст. Клинические проявления включают цефалгию, тошноту и рвоту, различные формы эпилептических припадков (преимущественно парциальные, которые часто переходят во вторичною генерализованную форму с развитием эпилептического статуса), нарушение гнозиса и праксиса, расстройства сознания, различные виды расстройства зрения (скотому, синдром Антона, корковую слепоту, гемианопсию, зрительные галлюцинации). Имеют место двигательные нарушения в виде парезов, чувствительных расстройств и нарушения координации, речевые расстройства [8].

**Патогенез:**

**Первая причина:**

На фоне повышенного АД происходит «срыв» сосудистой ауторегуляции и возникающая вазодилатация церебральных артериол приводит к гиперперфузии мозговой ткани и гидростатическому отеку [8]. Артерии вертебрально-базилярной системы по сравнению с сосудами бассейна сонных артерий имеют более слабую симпатическую иннервацию и, следовательно, более чувствительны к резким повышениям АД

**Вторая причина:**

Повреждение эндотелия и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, способствующее развитию отека мозга . В патогенезе СЗОЛ определенная роль отводится некоторым лекарственным препаратам, изменяющим состояние гематоэнцефалического барьера или путем прямого токсического действия на эндотелий сосудов, или опосредованно, за счет стимулирования синтеза цитокинов, которые, в свою очередь, индуцируют повреждение клеток-мишеней . В частности, иммуносупрессивные или цитотоксические препараты (например, метотрексат) способны служить триггерами развития СЗОЛ даже через несколько месяцев после завершения их приема [8].

**Диагностика:**

Нейровизуализация (КТ, преимущественно МРТ)

Признаки:

-вазогенный отек в белом веществе задних отделов полушарий головного мозга. По данным литературы, описаны случаи, при которых наблюдаются как лакунарные очаги нарушения диффузии, так и участки кровоизлияний, что не противоречит диагнозу . МРТ-паттерн СЗОЛ — билатеральные симметричные, существенно реже асимметричные изменения сигнала в субкортикальных и кортикальных областях теменной и затылочной долей [8]. Эти очаги исчезают на протяжении дней или нескольких недель [8]. Вазогенный отек может локализоваться не только в затылочнотеменной области (типичный характер его распределения), но и в лобных, височных долях головного мозга, мозжечке, стволе и базальных ядрах, что рассматривается как атипичный вариант [8]. По данным литературы, в процесс может вовлекаться также и спинной мозг . Вазогенный отек распространяется на серое вещество головного мозга (таламус, базальные ганглии) и субтенториальные структуры, особенно при высоких цифрах АД . Эти структуры снабжаются артериями мелкого калибра, отходящими от крупных артериальных стволов и вследствие этого подвержены влиянию высокого перфузионного давления.

**Лечение:**

-гипотензивные препараты;

-противоотечная терапия;

-противосудорожная терапия;

1. **люмбосакральную радикулопатию (боли в спине)**

 На втором месте по частоте – «химический менингит», при котором в ликворе выявляют умеренный гистиоцитарный плеоцитоз при отрицательной полимеразной цепной реакции на инфекционные агенты и отрицательном бактериологическом высеве [7].

**III.Лечение нейротоксичности:**

**При лечении периферической нейропатии используются:**

-Никотиновая кислота;

-Витамины В1, В6, В12;

-Галантамин

**При лечении центральной нейропатии используются:**

-Седативные средства;

-Ноотропы;

-Сосудистые препараты

**\***К наиболее исследованным с точки зрения профилактики нейротоксичности лекарственным препаратам относятся глютатион, глютамин, N-ацетилцистеин, ксалипроден, комбинация глюконата кальция и сульфата магния (до и после окончания инфузии производных платины), амифостин [1].

**IV.Примеры нейротоксического действия некоторых химиотерапевтических препаратов, применяемых в детской онкологической практике**

**Цисплатин** — препарат платины, одной из особенностей которого является способность проникать через гематоэнцефалический барьер. В онкологической практике препарат используют для лечения нейро- и нефробластом, опухолей из эмбриональных клеток и первичных опухолей центральной нервной системы у детей и подростков [1]. При системном применении препарат способен проникать в центральную нервную систему, при этом происходит поражение гиппокампальных синапсов и клетокпредшественников. Для цисплатина, как и для других аналогов платины, наиболее характерно ототоксическое действие, которое является основной проблемой в детской онкологической практике [1]. В исследованиях, посвященных изучению потери слуха или снижению его остроты у детей, показано, что частота встречаемости ототоксических проявлений после приема цисплатина варьировала от 20 до 67 %. Такой широкий диапазон группа авторов связала с тем, что в ряде случаев не учитывались факторы и условия, которые могли усиливать ототоксический эффект цисплатина, в частности комбинация с другими химиотерапевтическими агентами. Так, например, комбинация цисплатина и карбоплатина, который в монотерапии обладает меньшим ототоксическим эффектом, определяла синергическое действие на функцию слухового нерва с более высоким риском ототоксичности у детей . Также пациенты, получающие химиотерапию цисплатином, имеют риск возникновения таких нейротоксических осложнений, как когнитивный дефицит, периферическая нейропатия.

**Винкристин** — алкалоид барвинка; оказывает действие на субъединицу β-тубулина микротрубочек, которые являются важным компонентом аксонов нервных волокон. Производные барвинка вызывают периферическую полинейропатию с прогрессирующим поражением сенсорных и моторных волокон. Частота встречаемости химиоиндуцированных полинейропатий составляет от 20 до 100 %. Основные клинические проявления заболевания характеризуются изолированными расстройствами или сочетанием двигательных, сенсорных и вегетативных нарушений. Моторная нейропатия проявляется мышечной слабостью, атрофией мышц, снижением или потерей периферических глубоких сухожильных рефлексов [2]. При тяжелом течении болезни снижение диапазона движений ограничивает самообслуживание в повседневной жизни, приводит к нарушению походки, неспособности выполнять двигательные функции. У детей раннего возраста могут быть существенно отсрочены основные этапы развития моторики [3]. В верхних конечностях слабость проявляется нарушениями захвата мелких предметов, трудностями при действиях по самообслуживанию. Чувствительные расстройства обычно начинаются с дистальных отделов конечностей, симметрично по типу «перчаток» или «носков», распространяясь на проксимальные отделы.

 В ретроспективном исследовании Британского общества гематологии и группы по изучению детских случаев злокачественных новообразований и лейкемии Соединенного королевства в период с 2008 по 2014 г. проводилась оценка нейротоксического действия винкристина. Показано, что у 71 % детей, получавших лечение винкристином, зарегистрировано хотя бы одно проявление нейротоксичности препарата [3]. Авторы ранжировали нейротоксические эффекты по классам в зависимости от степени их клинической выраженности: класс 1 — субъективные ощущения слабости, умеренная парестезия или снижение сухожильных рефлексов; класс 2 — умеренно выраженная слабость, объективные признаки потери чувствительности; класс 3 — объективная слабость со снижением моторной функции, значительная степень чувствительных нарушений; класс 4 — паралич; класс 5 — летальный исход. При анализе винкристиновых полинейропатий отмечено, что моторные и вегетативные нарушения встречались заметно чаще, чем чувствительные, и составили 27, 24 и 14 % случаев соответственно. Нарушение моторной функции соответствовало преимущественно 2-му и 3-му классу, для вегетативной функции преобладающим был 1-й класс симптомов нейротоксичности винкристина.

**Ифосфамид** — алкилирующий цитостатик из группы азотистого иприта. Частота возникновения нейротоксических осложнений при его использовании варьирует от 5 до 30 % в общей популяции, до 10 % у детей, по данным разных исследований [1]. Токсическое действие препарата определяется развитием метаболической энцефалопатии различной степени тяжести. Проявления энцефалопатии, ассоциированной с применением ифосфамида, характеризуется нарушением сознания в виде угнетения или психомоторного возбуждения. В ряде случаев отмечаются афазия, атаксия, судороги, недержание мочи. Симптомы чаще всего регистрируются при применении препарата в высоких дозах, нейротоксические нарушения обычно обратимые и регрессируют в период между 48 и 72 ч после отмены ифосфамида, хотя имеются данные о фатальных осложнениях

 **Цитарабин** — пиримидиновый аналог, препарат, который широко используется в онкогематологии, в частности в схемах hyper-CVAD при лечении острого лимфобластного лейкоза и HiDAC при остром миелобластном лейкозе . Нейротоксическое действие препарата разнообразно: оно может проявляться корковыми нарушениями (расстройство сознания, когнитивный дефицит), периферической нейропатией. Однако поражение мозжечка является одним из наиболее частых проявлений нейротоксичности препарата . В исследованиях показано, что острое поражение мозжечка является дозозависимым и регистрируется при повышении суммарной дозы цитарабина до 36 г/м2 . Патогенетический механизм нейротоксичности цитарабина до сих пор не уточнен. При патоморфологическом исследовании мозжечка пациентов отмечаются потеря клеток Пуркинье и реактивная пролиферация глиальных клеток, потеря вещества в молекулярных и зернистых слоях, редко наблюдается поражение глубоких ядер мозжечка . Нейротоксичность цитарабина может быть как обратимым побочным эффектом, так и фатальным осложнением. Острый мозжечковый синдром обычно начинает проявляться с общемозговых симптомов (сонливость, спутанность сознания, дезориентация, потеря памяти, когнитивная дисфункция), затем присоединяются симптомы мозжечковой недостаточности — атаксия, нарушение соразмерности и чередования движений, расстройство речи. Специфической терапии опосредованного цитарабином поражения мозжечка не существует. В литературе отмечается положительная динамика при использовании плазмафереза или глюкокортикостероидов (метилпреднизолон, дексаметазон) [1].

**Заключение**

Современная химиотерапия существенно улучшила прогноз при многих онкологических заболеваниях у детей. Оценка успеха медикаментозного лечения во многом зависит от характера и степени тяжести токсических осложнений химиотерапевтических препаратов. Нейротоксичность является одной из важных и, к сожалению, наиболее частых проблем, которые возникают при проведении химиотерапии.

Несмотря на активное изучение медикаментозных неврологических осложнений, наблюдается неуклонный рост токсических эффектов химиопрепаратов. В настоящее время не определены прогностические параметры нейротоксических реакций, остаются нерешенными вопросы стандартизации ведения таких пациентов. Важными аспектами являются разработка новых методов диагностики, направленных на выявление в ранние сроки токсических реакций, групп высокого риска по формированию неврологических расстройств на фоне используемой химиотерапии, а также стандартизация ведения этих пациентов, основанная на внедрении эффективных способов профилактики нейротоксических осложнений, алгоритмов лечения и реабилитации пациентов с химиоиндуцированным поражением нервной системы. [1]

**Список литературы:**

1.О.П. Ковтун, В.В. Базарный, О.В. Корякина, А.Н. Абдуллаев. Статья Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей. Обзор литературы 24.01.2020г. Педиатрическая фармакология 2020, том 17, №1: 1-17.

2. Сунил Гомбер, Пуджа Деван. Статья Нейротоксичность, вызванная Винкристином у онкологических больных 2019г. Индийский журнал педиатрии 77 (1):97-100.

3. Британское общество гематологии и Британская детская группа по борьбе с раком и лейкемией. Статья Исследование нейротоксичности винкристина у пациентов с детской гематологией / онкологией: роль генотипирования 2016г. Том 101 (1).

4.И.Н. Шакирова Нейротоксичность современных цитостатиков 2021г. Том 3 (2).

5. А.И. Семенова кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов 2019г.Практическая онкология Том 10 (3).

6. Клинические рекомендации “Острый лимфобластный лейкоз” 2020г.

7. Л.М. Щугарева, А.С. Иова, О.В. Иванова, Э.Г. Бойченко, И.А. Гарбузова, Н.В. Станчева, С.Н. Бондаренко, Т.А. Хуторная, Л.С. Зубаровская Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей. Том 8 (4), 2014г.

8. Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А., Ормонова Г.М., Абдыкадыров М.Ш. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии. Практическая медицина. 2022г. Том 20 (2), 30-36.