

**Organizational principles
of neurologist's work in hematological
in-patient clinic**

*K.A. Panyushin, Yu.M. Potapkina, Ye.V. Ignatyeva,
T.A. Moskovskaya, T.V. Zhbrykunova,
and O.A. Rukavitsyn*

ABSTRACT

37 patients with hematological disorders underwent complex neurological evaluation including examination by a neurologist and electroneuromyography (ENMG). It is found that the considerable portion (51.3 %) of hematological patients shows signs of polyneuropathy as early as at the time of diagnosis. The data obtained indicate the possible need in specific neurological treatment just at the time of the initial tumor diagnosis prior to chemotherapy. The doses of chemotherapeutic agents should also be discussed in order to decrease their adverse effect on the peripheral nervous system. The results obtained suggest that detection of any hematological disorder necessitates examination by a neurologist, and neurological monitoring in a hematological in-patient clinic is an important part of management of patients with hematological malignancies.

Keywords: lymphoproliferative disorders, polyneuropathy, ENMG, chemotherapy.

Accepted: April 23, 2014

N.N. Burdenko Principal Military Clinical Hospital, RF Ministry of Defense
105229, Gospitalnaya pl., d. 3, Moscow, Russian Federation

K.A. Panyushin, PhD, Associate professor, Deputy head of hospital

Yu.M. Potapkina, Neurologist

Ye.V. Ignatyeva, Hematologist

T.A. Moskovskaya, Head of department of neurological functional diagnostics

T.V. Zhbrykunova, Specialist in neurological functional diagnostics

O.A. Rukavitsyn, DSci, Professor, Head of the Hematological Center

Address correspondence to:

K.A. Panyushin
105229, Gospitalnaya pl., d. 3, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 2635397, e-mail: ngo@list.ru

**Организационные основы работы врача-
невролога в гематологическом стационаре**

*К.А. Панюшин, Ю.М. Потапкина, Е.В. Игнатъева,
Т.А. Московская, Т.В. Жбрыкунова, О.А. Рукавицын*

РЕФЕРАТ

Комплексному неврологическому обследованию, включающему осмотр неврологом и электронейромиографию, подвергнуты 37 пациентов с заболеваниями системы крови. Показано, что значительная часть (51,3 %) больных с заболеваниями системы крови имеет признаки полинейропатии уже ко времени постановки диагноза. Полученные данные позволяют поставить вопрос о проведении специфического неврологического лечения уже на этапе первичной диагностики опухоли. Требуется обсуждение дозы химиопрепаратов в процессе противоопухолевого лечения с целью снизить побочное действие на периферическую нервную систему. Полученные данные позволяют предположить, что осмотр врача-невролога обязателен при установлении диагноза заболевания системы крови, а неврологический мониторинг в гематологическом стационаре служит важной частью ведения онкогематологических больных.

Ключевые слова:

лимфопролиферативные заболевания, полинейропатия, ЭНМГ, полихимиотерапия.

Принято в печать: 23 апреля 2014 г.

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы в процессе наблюдения за пациентами с заболеваниями системы крови мы отмечаем увеличение частоты поражения периферической нервной системы, причем не только в период проведения специфического лечения, но и на этапе установления диагноза. Наиболее частым поражением периферической нервной системы бывает полинейропатия.

Полинейропатия может быть проявлением паранеопластического синдрома, следствием проводимой полихимиотерапии или связана с другими причинами: сопутствующими заболеваниями, возрастом пациента. Успехи в лечении онкогематологических заболеваний и, как следствие, увеличение продолжительности жизни больных не могут не повышать риск развития сопутствующих заболеваний, приводящих к появлению симптомов полинейропатии, а также

других нарушений нервной системы. Очевидно, что такие пациенты требуют наблюдения врачом-неврологом. Однако объем его участия в лечебном процессе в гематологическом стационаре не определен, т. к. не изучена частота и особенности патологии нервной системы у лиц с заболеваниями системы крови. Все это послужило основанием для оценки степени и частоты поражения периферической нервной системы у пациентов с впервые выявленными заболеваниями системы крови и на этапе проведения полихимиотерапии. С этой целью на этапе установления диагноза и в процессе лечения пациенты осматривались неврологом, проводилась электронейромиография (ЭНМГ).

Цель исследования — оценить частоту, характер и причины поражения периферической нервной системы при заболеваниях системы крови до начала полихимиотерапии, в процессе ее проведения, а также

Таблица 1. Распределение больных в соответствии с нозологическими формами заболеваний

Диагноз	Число больных	
	абс.	%
Неходжкинские лимфомы	18	49,0 %
Лимфома Ходжкина	5	13,5 %
Хронический лимфолейкоз	2	5,1 %
Множественная миелома	6	16,2 %
Острый лейкоз	3	8,1 %
Хронический миелолейкоз	1	2,7 %
Талассемия	1	2,7 %
Врожденная тромбофилия	1	2,7 %
Всего	37	100 %

потребность в высокоспециализированной неврологической помощи в гематологическом стационаре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всем больным, включенным в исследование, проводилось комплексное обследование, учитывающее специфику и характер различных вариантов опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (за исключением 2 пациентов). Обследование включало гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата, пункцию и трепанобиопсию костного мозга, компьютерную томографию (позитронно-эмиссионную компьютерную томографию), иммунохимические исследования крови и мочи по показаниям, клинические и биохимические анализы крови [1, 2]. Оценка состояния центральной и периферической нервной системы включала осмотр (стандартное клиническое обследование) и ЭНМГ [3–6]. Выраженность периферической сенсомоторной полинейропатии оценивалась на основании жалоб (жжение, жгучая или острая боль в стопах, покалывание, онемение, ощущение «ползания мурашек», судороги, продолжительность и прогрессирование симптоматики, усиления симптомов ночью) и по результатам клинического обследования (исследование порогов тактильной, болевой, температурной и вибрационной чувствительности, а также рефлексов) [3, 4].

Для проведения ЭНМГ использовался аппарат Viking IV P (Nicolet, США).

Исследование ЭНМГ включало [5, 6]:

1) определение скорости проведения возбуждения (СПВ) по двигательным волокнам. СПВ рассчитывалась исходя из времени от момента нанесения на нерв стандартного раздражения до возникновения колебания потенциала на ЭНМГ и длины нервного волокна от точки раздражения до мышцы;

2) определение СПВ по чувствительным волокнам, которая рассчитывалась по времени прохождения вызванного потенциала по участку нерва между раздражающим и регистрирующим электродом.

При выявлении поражения периферических нервов определялся тип патологического процесса (аксональный или демиелинизирующий).

Основные критерии аксонального процесса:

- снижение амплитуды М-ответа;
- нормальная или незначительно сниженная СПВ по моторным и сенсорным аксонам периферических нервов;

Таблица 2. Данные электронейромиографии до начала полихимиотерапии

Результаты ЭНМГ	Число больных	
	абс.	%
Отклонений от нормы нет	18	48,7
Аксонально-демиелинизирующие изменения по сенсорным нервам	11	29,7
Моторно-сенсорные изменения	4	10,8
Мононейропатия	3	8,1
Изменения по моторным нервам	1	2,7

- наличие блоков, проводящих возбуждение;
- увеличение амплитуды F-волн, появление крупных F-волн с амплитудой, превышающей 5 % амплитуды М-ответа.

Критерии выявления демиелинизирующего процесса:

- снижение СПВ по моторным и сенсорным аксонам периферических нервов (на руках менее 50 м/с, на ногах менее 40 м/с);
- увеличение длительности и полифазия М-ответа;
- увеличение резидуальной латентности (> 2,5–3 м/с);
- наличие блоков проведения возбуждения;
- расширение диапазона латентности F-волн.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 37 пациентов с впервые диагностированным заболеванием системы крови. Среди них было 29 мужчин и 8 женщин. Средний возраст мужчин составил 46 лет (диапазон 19–80 лет), женщин — 49 лет (диапазон 26–78 лет). Структура патологии представлена в табл. 1. У 31 больного диагностированы злокачественные лимфопролиферативные заболевания: хронический лимфолейкоз ($n = 2$), неходжкинские лимфомы (НХЛ; $n = 18$), лимфома Ходжкина (ЛХ; $n = 5$), множественная миелома (ММ; $n = 6$). У 3 пациентов были диагностированы хронический миелолейкоз, талассемия и врожденная тромбофилия соответственно. Диагноз острого лейкоза установлен также у 3 пациентов (острый миелоидный лейкоз — 2, первичный плазмноклеточный лейкоз — 1) (см. табл. 1).

Изменения при ЭНМГ до начала полихимиотерапии выявлялись у 19 (51 %) пациентов (табл. 2). При этом 9 пациентов были старше 60 лет. Тяжелую сопутствующую патологию, которая могла привести к изменениям показателей ЭНМГ, имели 2 пациента. У 1 больного с хроническим лимфолейкозом был сахарный диабет 2-го типа средней степени тяжести с признаками диабетической полинейропатии, у другого, оперированного ранее по поводу аденокарциномы желудка, диагностирована ММ типа G_к, стадия IA по B.G.M. Durie и S.E. Salmon [1, 2]. У остальных 17 больных не было выявлено причин, которые могли бы привести к поражению периферической нервной системы. Из них 14 пациентов имели злокачественные лимфопролиферативные заболеваниями (4 — ММ, 9 — НХЛ II–IV стадии, 1 — хронический лимфолейкоз). У 1 пациента был первичный плазмноклеточный лейкоз, у другого — талассемия, еще в одном случае — врожденная тромбофилия. Обращает на себя внимание, что все 5 обследованных пациентов с ЛХ до начала противоопухолевой терапии не имели неврологических жалоб, а при проведении ЭНМГ изменений не выявлено.

Так, нами установлено, что более чем у половины пациентов ($n = 19, 51\%$) до начала проведения противоопухолевого лечения отмечаются изменения периферической нервной системы, которые могут быть проявлением паранеопластического синдрома. При первичном осмотре жалобы на нарушения чувствительности предъявлял 1 больной. При обследовании у 10 человек (5 — ММ, 5 — НХЛ) выявлено нарушение чувствительности в нижних и верхних конечностях по типу «перчатки» и «носки». У 3 пациентов отмечалось выпадение ахилловых рефлексов. У всех пациентов выявленные нарушения подтверждены ЭНМГ [6]. У 5 других пациентов (1 — ММ, 4 — НХЛ) по данным ЭНМГ имело место снижение СПВ по отдельным нервам (локтевым, малоберцовым) без клинических проявлений [5, 6].

По данным проведенной ЭНМГ у 11 (58%) пациентов выявлены аксонально-демиелинизирующие изменения по сенсорным нервам, у 4 (21%) — моторно-сенсорные изменения, у 1 (5%) — только изменения по моторным нервам и у 3 (16%) — мононейропатия [5, 6].

При анализе в зависимости от возраста 25 пациентов были моложе 60 лет и 12 — старше 60 лет. Изменения при ЭНМГ выявлены у 10 и 9 из них соответственно. Все пациенты старше 60 лет длительно страдали гипертонической болезнью II–III стадии, имели другую сопутствующую патологию. Так, у 4 человек установлен диагноз ишемической болезни сердца, 1 пациент страдает также сахарным диабетом, другой — перенес острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда. По данным проведенной ЭНМГ у 6 из них регистрировались аксонально-демиелинизирующие изменения по сенсорным нервам, у 3 — моторно-сенсорные нарушения.

Повторно осмотрены и выполнена ЭНМГ 19 пациентам после 1–3 курсов химиотерапии, что составляет 51,3%. У 18 из этих пациентов имели место лимфо-пролиферативные заболевания и у 1 — хронический миелолейкоз. В этой группе изначально изменения при ЭНМГ выявлялись у 11 пациентов, из них у 7 — аксонально-демиелинизирующие по сенсорным нервам, у 4 — моторно-сенсорные. До начала химиотерапии ни один пациент из этой группы не получал специфического неврологического лечения. Клинически у 10 больных отмечалась отрицательная динамика в виде появления жалоб на нарушение чувствительности (5 человек), у 4 больных при осмотре выявлено нарушение чувствительности по типу «носки», у 3 из них отмечалось выпадение ахилловых рефлексов, у 1 — неврологический статус без динамики, однако отмечалась отрицательная динамика по данным ЭНМГ.

Изменения при повторном обследовании наблюдались у 14 больных. У 5 пациентов сохранялись нормальные показатели ЭНМГ, 2 из них страдают ЛХ, 2 — НХЛ и 1 — хроническим миелолейкозом. При этом у 12 из 14 пациентов обнаружено ухудшение показателей ЭНМГ, а у 2 отмечено улучшение. Была изучена связь с противоопухолевым лечением. Пациентам с НХЛ наиболее часто проводилась полихимиотерапия по программе СНОР с применением циклофосфамида, доксорубина, винкристина, преднизолона ($n = 4$). Режим RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид) назначался 3 пациентам, и у 1 больного проведен курс высокодозной полихимиотерапии, включавший ритуксимаб, дексаметазон, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, цитарабин.

У 3 больных на фоне лечения по схеме СНОР + R отмечено ухудшение проводимости по сенсорным нервам, усиление демиелинизирующих процессов. Однако у 1 пациента зарегистрировано улучшение по сравнению с исследованием до лечения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Л.М.А., 40 лет, с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с поражением лимфатических узлов подмышечной области справа, средостения (массивная опухолевая масса), правого легкого, печени, IVBE стадия. Диагноз установлен в сентябре 2013 г. на основании иммуногистохимического исследования биоптата опухоли средостения. При компьютерной томографии выявлены объемное образование в переднем верхнем средостении размером $144 \times 17 \times 150$ мм со сдавлением верхней полой вены, верхней доли правого легкого, поражение правого легкого, правосторонний гидроторакс. При ЭНМГ до начала полихимиотерапии изменений не наблюдалось. После проведения 1 цикла по программе RCHOP-21 (ритуксимаб 800 мг в/в в день 0, доксорубин 100 мг в/в, циклофосфамид 1600 мг в/в, винкристин 2 мг в/в в 1-й день, преднизолон 100 мг внутрь в 1–5-й день) выполнена повторная ЭНМГ. Отмечено увеличение М- и С-ответов, СПВ.

Повторная ЭНМГ проведена 4 больным ММ после лечения бортезомибом, преднизолоном, мелфаланом, циклофосфамидом. При исследовании у 3 пациентов выявлено ухудшение проводимости по сенсорным и моторным нервам, усиление демиелинизирующих процессов, а у 1 больного отмечено улучшение показателей ЭНМГ.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Ч.Н.И., 47 лет, с ММ IIIВ стадии по Durie — Salmon с секрецией парапротеина G κ и белка Бенс-Джонса κ , III стадия по ISS с распространенным остеодеструктивным процессом. В августе 2013 г. обратился за медицинской помощью в связи с появлением отеков на лице и олигурией. При обследовании выявлена гиперотемия — повышение креатинина до 1800 мкмоль/л, мочевины до 46 ммоль/л, мочевой кислоты до 1011 мкмоль/л, анемия II степени (гемоглобин 98 г/л). Диагностирована острая почечная недостаточность, проведено 10 сеансов гемодиализа. На фоне лечения больному начата химиотерапия по стандартной схеме VDD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон). Достигнуто снижение креатинина крови до 232 мкмоль/л. Выполнено полное обследование больного, в клеточном костном мозге число плазмочитов — 45%. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи выявлены моноклональная секреция парапротеина G κ (31 г/л) и белка Бенс-Джонса κ (4,6 г/сут), глубокий вторичный иммунодефицит, повышение уровня β_2 -микроглобулина. Диагностирована ММ. В сентябре 2013 г. выполнена первая ЭНМГ; заключение: по всем нервам выявлены признаки демиелинизации, по большеберцовым нервам аксонально-демиелинизирующие изменения. Учитывая, что клинически у больного при неврологическом осмотре до начала противоопухолевого лечения были признаки периферической полинейропатии, одновременно начата терапия нейропротекторами, витаминами. Лечение последними проводилось как во время химиотерапии, так и между курсами [7]. После 2 курсов полихимиотерапии

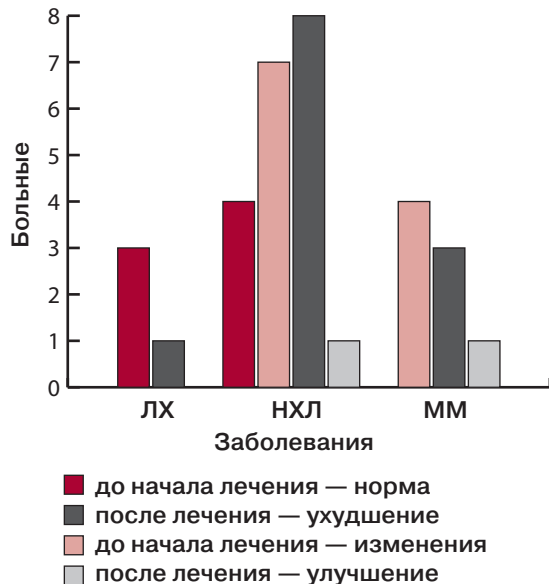


Рис. 1. Изменения при электронейромиографии до и после химиотерапии при различных нозологических формах

выполнена контрольная ЭНМГ. Отмечено значительное улучшение электрофизиологических показателей: амплитуда М-ответов увеличилась до нормы, улучшились скоростные показатели. Сохраняются легкие демиелинизирующие изменения по нервам (снижение СПВ). При осмотре отмечается улучшение чувствительности в кончиках пальцев стоп и кистей, уменьшение боли. Эффективно сохраняются явления полинейропатии по типу «носки» и «перчатки».

После проведенного обследования пациентам назначалось лечение полинейропатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами установлено, что значительная часть пациентов (51,3 %) с заболеваниями системы крови имеет полинейропатию ко времени постановки диагноза. Изменения при ЭНМГ выявляются у 75 % лиц старше 60 лет до начала противоопухолевого лечения. При повторном обследовании неврологом у всех больных ММ и практически у всех пациентов с НХЛ отмечено появление или усиление степени полинейропатии, требующей длительного специального лечения и последующего наблюдения с коррекцией и назначением поддерживающей терапии (рис. 1).

В связи с высокой частотой поражения нервной системы у пациентов с заболеваниями системы крови не-

обходимо назначение специфического неврологического лечения уже на этапе первичной диагностики опухоли. Кроме того, требуется коррекция доз химиопрепаратов в процессе противоопухолевого лечения с целью снизить их побочное действие на периферическую нервную систему.

Полученные нами данные позволяют считать, что неврологический мониторинг в гематологическом стационаре — важная часть ведения онкогематологических больных. Требуется постоянная работа врача-невролога совместно с гематологом в процессе противоопухолевого лечения. Полученные данные позволяют считать, что осмотр врача-невролога обязателен на этапе первичной диагностики заболевания системы крови. Необходимое усредненное число осмотров пациента может быть определено путем дальнейших исследований и введено в стандарты лечения больных в гематологическом стационаре.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рукавицын О.А., Сидорович Г.И. Парпротеинемические гемобластозы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
[Rukavitsyn O.A., Sidorovich G.I. Paraproteinemic hematological malignancies). M.: GEOTAR-Media, 2008.]
2. Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. и др. Гематология. СПб.: ООО «Д.П.», 2007.
[Rukavitsyn O.A., Pavlov A.D., Morshchakova Ye.F. et al. Gematologiya (Hematology). SPb.: ООО «D.P.», 2007.]
3. Левин О.С. Полинейропатии. М.: МИА, 2011.
[Levin O.S. Polineuropatii (Polyneuropathies). M.: MIA, 2011.]
4. Поражение периферических нервов и корешковые синдромы. Под ред. М. Мументалера, М. Штера, Г. Мюллера-Фалья. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
[Porazheniye perifericheskikh nervov i koreshkovyye sindromy. Pod red. M. Mumentalera, M. Shtera, G. Myullera-Falya. M.: MEDpress-inform, 2013.]
5. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. М.: Наука, 1990.
[Gekht B.M. Teoreticheskaya i klinicheskaya elektromiografiya (Theoretical and clinical electromyography). M.: Nauka, 1990.]
6. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. М.: Медика, 2010.
[Kasatkina L.F., Gilvanova O.V. Elektromiograficheskiye metody issledovaniya v diagnostike nervno-myshechnykh zabolevaniy (Electromyographic methods in diagnosis of neuromuscular disorders). M.: Medika, 2010.]
7. Гехт Б.М., Меркулова Д.М., Меркулов Ю.А., Головкина О.В. Лечение аксональных и демиелинизирующих полинейропатий. Леч. нерв. бол. 2003; 4(1): 5–9.
[Gekht B.M., Merkulova D.M., Merkulov Yu.A., Golovkina O.V. Management of axonal and demyelinating polyneuropathies. Lech. nerv. bol. 2003; 4(1): 5–9. (In Russ.).]

К.А. Панюшин — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель начальника госпиталя

Ю.М. Потапкина — врач-невролог

Е.В. Игнатъева — врач-гематолог

Т.А. Московская — заведующая отделением нейрофункциональной диагностики

Т.В. Жбрькунова — врач нейрофункциональной диагностики

О.А. Рукавицын — доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра

Адрес для переписки: К.А. Панюшин, 105229, Госпитальная пл., д. 3, г. Москва, Российская Федерация
тел.: +7 (499) 263-53-97, e-mail: ngc@list.ru