



СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ЦИТОСТАТИКАМИ

Д.Б. КУЛЬЧИЦКАЯ*, А.Д. ФЕСЮН*, Л.Г. АГАСАРОВ***, Н.Г. КУЛИКОВА*, Т.В. КОНЧУГОВА*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»
Минздрава России, ул. Новый Арбат, 32, Москва, 121099, Россия

**ФГАОУ ВО «Первый медицинский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава
России, Трубетцкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучение состояния микроциркуляции у пациентов с периферической нейропатией индуцированной цитостатиками. **Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 30 пациентов с периферической нейропатией индуцированной цитостатиками проходивших амбулаторное лечение на базе ФГБУ «НМИЦ РК». Процессы гемомикроциркуляции изучали используя метод лазерной доплеровской флоуметрии. Для решения поставленных задач с учетом принципов рандомизации были обследованы 30 пациентов с периферической нейропатией индуцированной цитостатиками и 30 – здоровых добровольцев (для определения нормальных значений показателей лазерной доплеровской флоуметрии). **Результаты исследования и заключение.** Данные лазерной доплеровской флоуметрии свидетельствуют о наличии нарушений в системе микроциркуляции у пациентов с периферической нейропатией индуцированной цитостатиками. У тех из них, у кого выявлено преимущественное поражение верхних конечностей, установлен гиперемически-застойный тип микроциркуляции, тогда как у пациентов с преимущественным поражением нижних конечностей наблюдался спастический тип микроциркуляции. Установленные нарушения в системе микроциркуляторного русла у пациентов с периферической нейропатией индуцированной цитостатиками, дает возможность для адекватного выбора медикаментозной или немедикаментозной терапии.

Ключевые слова: онкология, полинейропатия индуцированная цитостатиками, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

MICROCIRCULATION STATUS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL POLYNEUROPATHY INDUCED BY CYTOSTATICS

D.B. KULCHITSKAYA*, A.D. FESYUN*, L.G. AGASAROV***, N.G. KULIKOVA*, T.V. KONCHUGOVA*

*FSBI "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of
Russia, Novy Arbat Str., 32, Moscow, 121099, Russia

**I.M.Sechenov First Medical State University of the Ministry of Health of Russia,
Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia

Abstract. The purpose of this study was study the state of microcirculation in patients with cytostatic-induced peripheral neuropathy (PNPIC). **Material and methods.** There were 30 patients with PNPIC under observation who underwent outpatient treatment on the basis of the FSBI "NMIC RK". To solve the tasks, taking into account the principles of randomization, the patients were divided into 2 groups. 30 patients with PNPIC and 30 healthy volunteers were examined. Laser Doppler flowmetry (LDF) was used to detect hemomicrocirculation processes. **Research results and conclusion.** LDF data indicate the presence of disorders in the microcirculation system in patients with PNPIC. In those of them who had a predominant lesion of the upper extremities, a hyperemic-stagnant type of microcirculation was established, whereas in patients with a predominant lesion of the lower extremities, a spastic type of microcirculation was observed. Established disorders in the microcirculatory system in patients with PNPIC, makes it possible for an adequate choice of drug or non-drug therapy.

Keywords: oncology, cytostatic induced polyneuropathy, microcirculation, laser Doppler flowmetry..

Введение. Периферическая невропатия, индуцированная цитостатиками (ПНПИЦ), является побочным эффектом, вызываемым несколькими классами широко используемых противоопухолевых препаратов и часто приводит к снижению дозы или прекращению режимов химиотерапии [8]. Симптомы ПНПИЦ могут сохраняться долгое время после завершения химиотерапии и серьезно снижать качество

жизни пациентов. Различия в клинической картине ПНПИЦ из-за широко распространенных классификаций противоопухолевых средств породили множество механистических гипотез, которые стремятся объяснить патогенез ПНПИЦ. Наиболее распространенными являются сенсорные симптомы, такие как боль, онемение и покалывание, но могут возникать двигательная слабость, вегетативная дисфункция и даже поражение черепно-мозговых нервов. Лучшее понимание ПНПИЦ может привести к улучшению его управления [5]. Кроме того, не существует однозначного золотого стандарта для профилактики и лечения ПНПИЦ. В связи с этим выяснение основных механизмов ПНПИЦ крайне важно для определения потенциальных целей и подходов к профилактике и лечению.

В современной клинической практике крайне актуальна оценка состояния микроциркуляции крови и тестирование микроциркуляторных расстройств при самых различных заболеваниях. В связи с этим объективная регистрация микроциркуляторных нарушений позволяет как прогнозировать течение тех или иных заболеваний, так и производить дифференцированный подбор методов медикаментозного и немедикаментозного лечения и оценить эффективность их курсового применения [3, 4].

Существуют исследования, в которых авторы изучали вклад микроциркуляторной дисфункции и механических стрессов в патогенез нейрогенных трофических поражений. В ряде работ указывается, что окись азота является связующим звеном между метаболической и сосудистой гипотезами диабетической полинейропатии [1-3]. В то же время не встречаются работы по изучению состояния микроциркуляции у пациентов с ПНПИЦ.

Цель исследования – изучение состояния микроциркуляции у пациентов с ПНПИЦ.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 30 пациентов с ПНПИЦ проходивших амбулаторное лечение на базе ФГБУ «НМИЦ РК». Процессы гемомикроциркуляции изучали используя метод *лазерной доплеровской флоуметрии* (ЛДФ). Исследования проводились на коже в области задней (наружной) поверхности левого предплечья в точке, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Положение пациента лежа на спине при температуре помещения не менее 20°C. А также исследования проводились на коже наружной средней трети голени в положении лежа на спине при температуре помещения не менее 20°C. Для решения поставленных задач с учетом принципов рандомизации были обследованы 30 пациентов с ПНПИЦ и 30 – здоровых добровольцев (для определения нормальных значений показателей ЛДФ).

Результаты и их обсуждение. На основании данных, полученных с помощью ЛДФ, установлено, что у пациентов с ПНПИЦ и преимущественным поражением верхних конечностей наблюдался гиперемически-застойный тип микроциркуляции. Выявлено повышение гемоперфузии, о чем свидетельствует увеличение ПМ. Этот факт может быть связан как с увеличением объема крови в артериальном звене в результате ослабления сосудистого тонуса, так и с явлением застоя крови в веноулярном звене. В частности у пациентов с ПНПИЦ наблюдалась усиление вклада миогенных и нейрогенных колебаний в общий уровень вазомоции, что подтверждает наличие низкого тонуса артериол. А также выявлено повышение амплитуды дыхательного ритма в спектре колебаний кровотока, что свидетельствует о застойных явлениях в веноулярном звене микроциркуляторного русла – показатель $A\delta/3\sigma \times 100\%$ составлял $12,1 \pm 0,6\%$ при норме $8,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$). Установлено увеличение осцилляции эндотелиального диапазона – показатель $A\delta/3\sigma \times 100\%$ составлял $16,7 \pm 0,4\%$ при норме $13,5 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$). Большое значение в поддержании адекватного кровотока придается *оксиду азота (NO)*, который синтезируется эндотелием и является паракринным вазодилататором. Реакция сосудов определяется степенью образования *NO*. Сниженный тонус артериол у пациентов с ПНПИЦ вероятно обусловлен именно эндотелиальной дисфункцией и повышенным синтезом *NO*.

Таким образом, у пациентом с ПНПИЦ и гиперемически – застойным типом МЦ наблюдаемое усиление осцилляций миогенного диапазона свидетельствует о вазодилатации прекапилляров, увеличении числа функционирующих капилляров, а также о приросте нутритивного кровотока.

У пациентов с преимущественным поражением нижних конечностей наблюдался спастический тип микроциркуляции. Выявлено снижение ПМ, что предполагает низкую перфузию. Имело место увеличение миогенного и нейрогенного тонуса артериол. Этот факт подтверждался снижением вклада миогенных, нейрогенных и эндотелиальных вазомоций. $A\delta/3\sigma \times 100\%$ составляло $9,4 \pm 0,7\%$ при норме $14,1 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$).

Таблица 1

Показатели ЛДФ у пациентов с ПНПИЦ верхних конечностей и у здоровых добровольцев ($M \pm m$)

Изучаемый показатель <i>Amax/3 σ</i> ×100%.	гиперемически-застойный тип микроциркуляции	
	пациенты с ПНПИ	здоровые добровольцы
Э Эндотелиальные ритмы	16,7±0,4%	13,5±1,1%**
Н Нейрогенные ритмы	19,9±0,5%	16,2±1,6% *
М Миогенные ритмы	18,01±0,4%	14,9±1,1% **
Д Дыхательные ритмы	12,1±0,6%	8,3±0,8% ***
С Сердечные ритмы	10,7±0,9%	5,1±0,7%***

Примечания: достоверность различий *P* между пациентов с ПНПИЦ и здоровых испытуемых по парному критерию Стьюдента * – <0,05, ** – <0,01, *** – <0,001

Таблица 2

Показатели ЛДФ у пациентов с периферической полинейропатией, индуцированной цитостатиками (ПНПИЦ) нижних конечностей и у здоровых добровольцев ($M \pm m$)

Изучаемый показатель <i>Amax/3 σ</i> ×100%.	спастический тип микроциркуляции	
	пациенты с ПНПИЦ	здоровые добровольцы
Э Эндотелиальные ритмы	9,4±0,7%	14,1±1,7%**
Н Нейрогенные ритмы	10,9±0,5%	17,1±2,1%**
М Миогенные ритмы	10,01±0,4%	15,0±2,1%*
Д Дыхательные ритмы	9,1±0,6%	7,9±1,7%
С Сердечные ритмы	6,9 ± 0,8%	5,7± 1,3%

Примечания: достоверность различий *P* между пациентов с ПНПИЦ и здоровых испытуемых по парному критерию Стьюдента * – <0,05, ** – <0,01

Заключение. Данные ЛДФ свидетельствуют о наличии нарушений в системе микроциркуляции у пациентов с ПНПИЦ. У тех из них, у кого выявлено преимущественное поражение верхних конечностей, установлен гиперемически-застойный тип микроциркуляции, тогда как у пациентов с преимущественным поражением нижних конечностей наблюдался спастический тип микроциркуляции. Таким образом, установленные нарушения в системе микроциркуляторного русла у пациентов с ПНПИЦ, дают возможность для адекватного выбора медикаментозной или немедикаментозной терапии.

Литература

1. Cameron N.E., Cotter M.A., Dines K.C., Maxfield E.K. Pharmacological manipulation of vascular endothelium function in non-diabetic rats: effect on nerve conduction, hypoxic resistance and endoneurial capillarization // *Diabetolog.* 1993. V.36. P. 516–522.
2. Camerom N.E., Cotter M.A., Dines K.S., Maxfield E.K., Carey F., Mirrlees D. Aldose reductase inhibition, nerve perfusion, oxygenation and function in STZ-rats: dose-response considerations and independence from a myo-inositol mechanism // *Diabetolog.* 1994. V.37. p. 651–663
3. Eldridge S., Guo L., Hamre J. A Comparative Review of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in vivo and in vitro Models // *Toxicol Pathol.* 2020. №48(1). P. 190–201.
4. Miltenburg N.C., Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey // *Cancer*

Treat Rev. 2014. №40(7). P. 872–882.

5. Zajączkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W., Wrzosek A., Mika J., Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy // Int J Mol Sci. 2019. №20(6). P. 1451.

References

1. Cameron NE, Cotter MA, Dines KC, Maxfield EK. Pharmacological manipulation of vascular endothelium function in non-diabetic rats: effect on nerve conduction, hypoxic resistance and endoneurial capillarization. *Diabetolog.* 1993;36:516-22.

2. Camerom NE, Cotter MA, Dines KS, Maxfield EK, Carey F, Mirrlees D. Aldose reductase inhibition, nerve perfusion, oxygenation and function in STZ-rats: dose-response considerations and independence from a myo-inositol mechanism. *Diabetolog.* 1994;37:651-63

3. Eldridge S, Guo L, Hamre J. A Comparative Review of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in vivo and in vitro Models. *Toxicol Pathol.* 2020;48(1):190-201.

4. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(7):872-82.

5. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1451.

Библиографическая ссылка:

Кульчицкая Д.Б., Фесюн А.Д., Агасаров Л.Г., Куликова Н.Г., Кончугова Т.В. Состояние микроциркуляции у пациентов с периферической полинейропатией, индуцированной цитостатиками // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №2. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/3-1.pdf> (дата обращения: 07.03.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-3-1. EDN MCBDCF*

Bibliographic reference:

Kulchitskaya DB, Fesyun AD, Agasarov LG, Kulikova NG, Konchugova TV. Sostojanie mikroциркуляциj u pacientov s perifericheskoj polinejropatiej, inducirovannoj citostatikami [Microcirculation status in patients with peripheral polyneuropathy induced by cytostatics]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2023 [cited 2023 Mar 07];2 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-3-1. EDN MCBDCF

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/e2023-2.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY