

## КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Смирнов Д.С.<sup>1</sup>, Карпова М.И.<sup>2</sup>, Садырин А.В.<sup>2</sup>, Жуковская Е.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Челябинская детская областная больница», Челябинск, Россия (454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42А), e-mail: drsmirnov@rambler.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава России, Челябинск, Россия (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64);

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, Россия (117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1)

Целью исследования было изучение особенностей клинической и электрофизиологической картины химиоиндуцированной полинейропатии у детей, больных острым лимфобластным лейкозом. Проведено обследование 42 детей, получающих химиотерапию винкристином по протоколу MB-2008. Оценка клинической картины и степени тяжести полинейропатии проводилась по модифицированной шкале NIS-LL, для тестирования функции перонеальной группы мышц определялась возможность ходьбы на пятках. С помощью стимуляционной электронейромиографии оценивалось состояние моторных и сенсорных волокон правого локтевого нерва, моторных волокон малоберцового и большеберцового нервов, сенсорных волокон икроножного и поверхностного малоберцового нервов с обеих сторон. Выявлено, что в исследуемой группе клинические проявления полинейропатии имелись в 40 (95%) случаях. При изучении тяжести полинейропатии по модифицированной шкале NIS-LL было отмечено преобладание стадии начальных проявлений (n=23) и стадии развернутых клинических проявлений (n=17), с кумулятивной дозой винкристина  $8,95\pm 1,16$  и  $11,29\pm 1,46$  мг соответственно. Выявлена умеренная положительная значимая связь между кумулятивной дозой винкристина и тяжестью по шкале NISLL. Ведущим проявлением полинейропатии являлись моторные нарушения, клинические симптомы поражения периферических нервов были сходными в разных возрастных группах. Электрофизиологические изменения зарегистрированы у всех больных. При сравнении электрофизиологических характеристик с показателями в контрольной группе были получены статистически значимые различия амплитуды моторного ответа в дистальной точке малоберцового, большеберцового и локтевого нервов, скорости распространения возбуждения по моторным волокнам большеберцового нерва, амплитуды сенсорного ответа при стимуляции поверхностного малоберцового и локтевого нервов. Вывод: химиоиндуцированная полинейропатия развивается у всех детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих терапию винкристином, характеризуется аксональным характером поражения нервных волокон, наличием преимущественно двигательных проявлений в клинической картине, преобладанием начальных и среднетяжелых форм, зависимостью тяжести симптомов от кумулятивной дозы винкристина. Использование стимуляционной электронейромиографии по предложенному алгоритму позволяет значительно улучшить диагностику химиоиндуцированной полинейропатии у детей.

Ключевые слова: химиоиндуцированная полинейропатия, винкристин, дети, острый лимфобластный лейкоз, стимуляционная электронейромиография.

## CLINICAL AND ELECTROMYOGRAPHICAL COMPARING FOR PATIENTS HAVING CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY WITH UNDERLYING ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Smirnov D.S.<sup>1</sup>, Karpova M.I.<sup>2</sup>, Sadirin A.V.<sup>2</sup>, Zhukovskaja E.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Regional Children`s Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation (454087, Chelyabinsk, street Bluchera, 42A), e-mail: drsmirnov@rambler.ru

<sup>2</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation (454092, Chelyabinsk, street Vorovskogo, 64)

<sup>3</sup>Federal Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation (117997, Moscow, street Samory Mashela, 1)

The aim of the investigation was analysis of features of clinic and electrodiagnostic manifestations chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. 42 patients treated with vincristine by protocol MV-2008 were observed. Clinical examination and evaluation of neuropathy severity was performed with NIS-LL scale, we used examination of calx gait for peroneal muscles function testing. Electroneuromyographic diagnostics studied the state of motor and sensory fibers of right ulnar nerves, motor

fibers of peroneal and tibial nerves, sensory fibers of suralis and superficialis peroneal nerves in both sides. As result clinical symptoms of peripheral neuropathy were detected in 40 (95%) cases. Testing of neuropathy severity with NIS-LL scale showed the prevalence of patients with initial symptoms (n=23) and moderate symptoms (n=17), who received cumulative dose of vincristine  $8,95\text{mg}\pm 1,16$  and  $11,29\text{mg}\pm 1,46$  in accordance. Moderate positive significant relationship between cumulative dose of vincristine and neuropathy severity with NIS-LL scale was estimated. In our study the motor disturbance was the main neuropathy symptom, clinical symptoms were similar in different age groups. Electrophysiological impairment was registered in all patients. The comparison of electrophysiological data in patient and in the control group discovered significant distinctions of motor response amplitudes in distal points of peroneal, tibial and ulnar nerves, motor conduction velocity in tibial nerve, of sensory response amplitudes in superficialis peroneal and ulnar nerves stimulation. Conclusion: chemotherapy-induced peripheral neuropathy develop in all children suffering acute lymphoblastic leukemia and treated with vincristine, it described as axonal neural fibers damage, with mainly motor clinical symptoms, dominance of initial and moderate symptoms, dependence its severity from cumulative dose of vincristine. Use of offered electroneuromyographic diagnostics algorithm allow significantly improve the diagnostic of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children.

Keywords: chemotherapy-induced peripheral neuropathy, vincristine, childhood, acute lymphoblastic leukemia, electroneuromyography.

Самым частым онкогематологическим заболеванием у детей является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Программные блоки высокодозной химиотерапии острых лейкозов могут приводить к поражению нервной системы. По данным отечественных исследований, среди поражений органов-мишеней при терапии цитостатиками неврологическая патология занимает первое место и составляет 43,6% [4]. Нейротоксический эффект противоопухолевых препаратов представляет собой серьезную проблему, так как существенно влияет на качество жизни пациентов и на возможность дальнейшего продолжения химиотерапии [6].

Одним из наиболее распространенных клинических вариантов поражения нервной системы при действии противоопухолевых препаратов является полинейропатия. В отечественной литературе она определяется как токсическая лекарственная полинейропатия, а в англоязычной - химиоиндуцированная полинейропатия (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, CIPN) [5; 9]. В свою очередь химиоиндуцированная винкристином полинейропатия является частым токсическим проявлением действия данного препарата, являющегося одним из основных в лечении ОЛЛ у детей [8]. Известно, что изменения электронейромиографических (ЭНМГ) параметров у пациентов детского возраста, получающих терапию винкристином, достигает 88% [1]. В то же время недостаточно изученными остаются особенности клинической картины химиоиндуцированной полинейропатии у детей, ее нейрофизиологические аспекты.

**Цель исследования.** Выявить клинические и электронейромиографические особенности полинейропатии, вызванной приемом винкристина, у детей с ОЛЛ.

Методы. Всего обследовано 42 пациента, 21 мальчик и 21 девочка, средний возраст  $7,19\pm 0,72$  года. В исследование включались больные с 1 года до 18 лет с установленным диагнозом ОЛЛ. Все дети на момент постановки диагноза ОЛЛ до начала химиотерапии осматривались неврологом, отклонений в неврологическом статусе выявлено не было. Информированное

согласие на участие в исследовании было получено во всех случаях. Исследуемая группа детей получала полихимиотерапию по протоколу MB-2008 в условиях Челябинской областной детской клинической больницы. Применяемым цитостатиком с доказанным нейротоксическим действием являлся винкристин, доза которого рассчитывалась на мг/м<sup>2</sup> площади тела на одно введение. Проводился подсчет всей полученной курсовой дозы (кумулятивной) винкрестина за весь период лечения. Средняя длительность течения ОЛЛ на момент исследования  $276,5 \pm 46,75$  дня. Для оценки выраженности неврологического дефицита применялась шкала NIS-LL, которая была модифицирована с учетом детского возраста: у детей до 7 лет чувствительность не оценивалась из-за неспособности объективно оценить воздействие раздражителя.

Подсчет баллов по шкале NIS-LL проводился на правой и левой ногах с суммацией всех полученных баллов на каждой из сторон. На основании полученных результатов оценивалась стадия патологического процесса: 0,5–8 баллов - стадия начальных проявлений; 8,5–17,5 балла - стадия развернутых клинических проявлений; выше 18 баллов - стадия декомпенсации. Отдельно оценивалась возможность ходьбы на пятках. Оценка функционального состояния периферических нервов проведена на электромиографе «Нейро МВП-5» (Нейрософт, Россия). С помощью стимуляционной ЭНМГ исследовали моторные волокна нервов нижних конечностей на симметричных участках: n. peroneus profundus – глубокий малоберцовый нерв (регистрация с короткого разгибателя пальцев стопы – m. extensor digitorum brevis), n. tibialis – большеберцовый нерв (регистрация с мышцы, отводящей большой палец стопы – m. abductor hallucis), моторных волокон правого локтевого нерва - n. ulnaris (регистрация с мышцы, отводящей мизинец – m. abductor digiti minimi). При этом оценивалась амплитуда моторного ответа (М-ответ) в дистальной точке, скорость распространения возбуждения (СРВ), резидуальная и терминальная латентность. Для оценки сенсорных волокон исследовались икроножный нерв (n. suralis), поверхностный малоберцовый нерв (n. peroneus superficialis) на симметричных участках, правый локтевой нерв (n. ulnaris). Применяли антидромную методику стимуляции с оценкой амплитуды сенсорного ответа и скорости распространения возбуждения. Во всех случаях в качестве регистрирующих потенциал электродов использовали одноразовые твердоголиевые электроды (FIAB, Италия), для регистрации потенциала сенсорного ответа с локтевого нерва - многоразовые кольцевые электроды (Нейрософт, Россия). Изучаемые ЭНМГ параметры оценивались как в целой группе, так и по возрастным подгруппам. Было выделено 4 возрастных подгруппы: «0 группа» - с 16 до 18 лет, «1 группа» - с 8 до 16 лет, «2 группа» - с 3 до 8 лет, «3 группа» - с 1 года до 3 лет. В группе контроля было обследовано 22 здоровых ребенка с проведением стимуляционной ЭНМГ по тому же алгоритму, что и в изучаемой

группе. Средний возраст детей в контрольной группе  $8,68 \pm 1,13$  года. Статистически значимых различий по возрасту и полу между исследуемой и группой контроля не выявлено. Анализ данных. Для обработки полученных результатов исследований использовали пакет прикладных статистических программ Statistica for Windows. Интервальные показатели представлены в виде «среднее  $\pm$  стандартное отклонение». Для сравнения групп использован критерий Манна-Уитни ( $P_{Mw}$ ). Для определения взаимосвязи двух переменных использовалась ранговая корреляция Спирмена ( $r$ ). Значимыми во всех случаях считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В исследуемой группе было выделено 4 возрастных подгруппы: «0 подгруппа с 16 до 18 лет» – 1 человек в возрасте 16 лет, «1 подгруппа с 8 до 16 лет» - возраст  $12,2 \pm 0,55$  года ( $n=15$ ), «2 подгруппа с 3 до 8 лет» - возраст  $4,55 \pm 0,32$  года ( $n=20$ ), «3 подгруппа с 1 года до 3 лет» - возраст  $1,83 \pm 0,17$  года ( $n=6$ ). Оценка по шкале NIS-LL во всей группе составила  $6,74 \pm 0,6$  балла. В возрастных подгруппах оценка по шкале NIS-LL симметрична и составила в 1 подгруппе -  $8,02 \pm 0,62$  балла, во 2 подгруппе -  $5,5 \pm 0,91$  балла, в 3 подгруппе -  $6,29 \pm 1,66$  балла. В нулевой подгруппе - 15,25 балла справа и 17,25 балла слева. Клинические проявления полинейропатии в виде ступажа при ходьбе разной степени выраженности были отмечены у 12 больных (28,6%), слабость разгибателя 1 пальца стоп выявлена у 23 пациентов (54,8%), отсутствие сухожильных рефлексов с ног у 31 ребенка (73,8%). При оценке возможности ходьбы на пятках у 12 детей (28,6%) нарушения исследуемой функции не выявлено, у 20 детей (47,6%) – ходьба на пятках вызывала затруднения, 8 детей (19%) – навык ходьбы на пятках утратили. Двое детей (4,8%) – отказались от демонстрации навыка. Типичных для полинейропатии жалоб на сенсорные проявления активно и при расспросе дети и их родители не предъявляли. Виды чувствительности по шкале NIS-LL оценены у 16 (38%) детей с 7 до 17 лет. В данной группе нарушений чувствительности выявлено не было. В одном случае отмечались болезненные крампи в икроножных мышцах в ночное время.

За время лечения ОЛЛ в исследуемой группе средняя накопленная доза винкристина составила  $9,57 \pm 0,9$  мг. В нулевой подгруппе 16 мг, в 1 подгруппе -  $14,32 \pm 1,49$  мг, во 2 подгруппе -  $6,33 \pm 0,96$  мг, в 3 подгруппе -  $7,43 \pm 0,5$  мг.

При оценке шкалы NIS-LL по степеням тяжести стадия начальных проявлений выявлена у 23 детей (54,8%) со средней накопленной дозой винкристина  $8,95 \pm 1,16$  мг, стадия развернутых проявлений - у 17 детей (40,8%) со средней накопленной дозой винкристина  $11,29 \pm 1,46$  мг, стадии декомпенсации не было диагностировано ни у одного пациента. У двух детей (4,8%) нарушений по шкале NIS-LL обнаружено не было, при этом кумулятивная доза винкристина у них составила  $2,08 \pm 1,23$  мг. Изменения по шкале NIS-LL при оценке с правой

и с левой стороны носили симметричный характер, за исключением одного случая (мальчик, 16 лет) односторонней туннельной невропатии малоберцового нерва на уровне фибулярного канала с парезом до 1 балла с возникновением асимметричной неврологической симптоматики. Изменения при ЭНМГ носили следующий характер: при сопоставлении показателей в исследуемой группе с группой контроля были получены статистически значимые различия амплитуд М-ответа в дистальной точке малоберцового нерва  $1,56 \pm 0,15$  мВ ( $P_{Mw} < 0,0001$ ), большеберцового нерва  $9,13 \pm 0,68$  мВ ( $P_{Mw} = 0,0004$ ), локтевого нерва  $5,47 \pm 0,32$  мВ ( $P_{Mw} < 0,0001$ ), СРВ по моторным волокнам большеберцового нерва  $52,0 \pm 1,64$  м/с ( $P_{Mw} < 0,05$ ) (таблица 1), амплитуды сенсорного ответа при стимуляции поверхностного малоберцового нерва  $13,38 \pm 1,56$  мкВ ( $P_{Mw} < 0,01$ ) и локтевого нерва  $20,25 \pm 3,79$  мкВ ( $P_{Mw} < 0,001$ ) (таблица 2).

**Таблица 1**

Результаты ЭНМГ-исследования моторных волокон нервов,  $M \pm m$

Показатель	Моторные волокна, исследуемая группа (n=42)			Моторные волокна, группа контроля (n=22)		
	m.EDB	m.AH	m.ADM	m.EDB	m.AH	m.ADM
Амплитуда ответа, мВ	$1,56 \pm 0,15$ $p < 0,0001$	$9,13 \pm 0,68$ $p < 0,0004$	$5,47 \pm 0,32$ $p < 0,0001$	$5,16 \pm 0,31$	$13,02 \pm 0,96$	$8,62 \pm 1,42$
СРВ, м/с	$47,62 \pm 2,41$	$52,0 \pm 1,64$ $p < 0,05$	$64,23 \pm 2,3$	$51,86 \pm 0,8$	$56,52 \pm 1,26$	$62,7 \pm 1,64$
Резидуальная латентность, мс	$2,05 \pm 0,15$	$1,75 \pm 0,12$	$1,42 \pm 0,07$	$1,77 \pm 0,11$	$1,36 \pm 0,09$	$1,23 \pm 0,07$
Латентность, мс	$3,07 \pm 0,2$	$2,98 \pm 0,15$	$2,39 \pm 0,14$	$2,69 \pm 0,14$	$2,79 \pm 0,15$	$2,06 \pm 0,09$

Примечание. В таблицах 1 и 2 p - достоверность различий с аналогичным показателем в группе контроля.

**Таблица 2**

Результаты ЭНМГ-исследования сенсорных волокон нервов,  $M \pm m$

Показатель	Сенсорные волокна, исследуемая группа (n=42)			Сенсорные волокна, группа контроля (n=22)		
	n.per.superf.	n.suralis	n.ulnaris	n.per.superf.	n.suralis	n.ulnaris
Амплитуда ответа, мкВ	$13,38 \pm 1,56$ $p < 0,01$	$14,51 \pm 1,2$	$20,25 \pm 3,79$ $p < 0,001$	$15,8 \pm 2,2$	$18,3 \pm 2,25$	$34,96 \pm 3,33$
СРВ, м/с	$56,59 \pm 2,65$	$54,14 \pm 1,69$	$57,25 \pm 2,0$	$60,73 \pm 2,21$	$58,13 \pm 1,34$	$61,72 \pm 1,95$
Латентность, мс	$1,37 \pm 0,1$	$1,67 \pm 0,11$	$1,68 \pm 0,15$	$1,4 \pm 0,09$	$1,58 \pm 0,09$	$1,47 \pm 0,09$

Снижение амплитуды М-ответа по малоберцовому и локтевому нерву отмечалось у 100% больных, в том числе в двух случаях отсутствия клинических проявлений после однократного введения винкристина.

Отсутствие клинических проявлений сенсорной симптоматики можно объяснить преимущественным вовлечением моторных волокон в патологический процесс. Также нужно

учитывать особенности детского возраста, когда очень трудно объективизировать чувствительные нарушения.

Полинейропатия в исследуемой группе возникала при накопленной дозе винкристина  $9,57 \pm 0,9$  мг. У двух пациентов без клинических проявлений длительность болезни составила 45 и 33 дня соответственно, кумулятивная доза винкристина 0,85 и 3,3 мг. Малой накопленной дозой винкристина объясняется отсутствие неврологического дефицита, но амплитуда М-ответа малоберцового и локтевого нерва у этих детей была ниже показателей контрольной группы.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлена умеренная положительная значимая связь между кумулятивной дозой винкристина и тяжестью по шкале NISLL ( $r=0.35$ ,  $p<0,03$ ). Корреляционной зависимости между кумулятивной дозой винкристина и амплитудой ответа, СРВ по нервам не выявлено, несмотря на статистически значимое различие в сравнении с группой контроля.

Обсуждение. Особенностью изучаемой группы детей с ОЛЛ является тяжелое общее состояние в дебюте заболевания и наличие полиорганных осложнений на фоне химиотерапии, выраженная астенизация, частые переводы пациентов в отделение реанимации с целью стабилизации состояния. Данные факторы вносят значимые трудности при наблюдении и технической возможности обследования.

Ставя целью выявить клинические особенности химиоиндуцированной полинейропатии, мы обнаружили, что преобладают легкие и среднетяжелые ее стадии в соответствии с оценочной шкалой NIS-LL, симметричность симптоматики присутствует во всех случаях. При этом выявляется нарушение двигательной функции, которое проявляется в виде нарушения функции перонеальной группы мышц: слабости разгибателя 1 пальца стопы, затруднения или невозможности ходьбы на пятках, степпажа при ходьбе и исчезновения сухожильных рефлексов с нижних конечностей. Оценка возможности детьми ходить на пятках является хорошим маркером слабости перонеальной группы мышц. При тестировании данного параметра мы ставили перед родителями ребенка задачу в игровой форме обучить его ходить на пятках, и только после этого проводилось исследование навыка. Оценка позитивной и негативной сенсорной симптоматики (частота и интенсивность боли, жжения, онемения и парестезий) оказалась неудачной в связи с невозможностью оценить детьми данные параметры. В связи с этим исследование чувствительности проводилось у детей старше 7 лет, способных адекватно верифицировать предъявляемый раздражитель. Нарушений чувствительности в данной группе не было выявлено.

Полученные изменения показателей ЭНМГ свидетельствовали об аксональном характере поражения сенсорных и моторных волокон нервов. Выявленное снижение СРВ по

моторным волокнам большеберцового нерва указывает на возможное присоединение вторичной демиелинизации. Данный факт требует дальнейшего изучения в зависимости от возраста и на большей выборке. Несмотря на статистически значимое различие в сравнении с группой контроля снижение амплитуды ответа сенсорных и моторных волокон практически всех исследуемых нервов корреляционной зависимости от дозы винкристина и оценки по шкале NIS-LL не выявлено. С нашей точки зрения, это возможно объяснить отсутствием в выборке крайне тяжелых форм neuropathии.

Клинические проявления полинейропатии представляли собой преимущественно моторный дефицит в сочетании со статистически значимым различием снижения амплитуды М-ответа. Несмотря на то что электрофизиологически было выявлено аксональное поражение сенсорных волокон, клинических коррелятов в виде жалоб и при оценке по шкале NIS-LL не было. Данный факт подтверждается литературными данными о доминирующем нарушении двигательной функции при полинейропатиях, вызванных винкристином [7]. Изменение ЭНМГ-картины в виде снижения амплитуды М-ответов уже после первого введения винкристина заслуживает внимания и дальнейшего изучения.

Среди возможных видов нервно-мышечных расстройств, индуцированных химиотерапией, выделяют миелопатии, поражение периферической нервной системы: радикулопатии, мононейропатии, полинейропатии; реже нарушение нервно-мышечной передачи и миопатии [5]. В нашем исследовании во всех случаях был констатирован полиневритический характер поражения, в одном случае ассоциированный с туннельной мононейропатией.

Клинически полинейропатия проявилась при кумулятивной дозе винкристина  $8,95 \pm 1,16$  мг, что сопоставимо с литературными данными, которые указывают на кумулятивную дозу винкристина выше 5 мг, способную вызвать нарушения по полиневритическому типу [7].

**Заключение.** Химиоиндуцированная полинейропатия является ведущим вариантом поражения нервной системы на фоне лечения винкристином у детей с ОЛЛ. Клинические проявления полинейропатии имеются у 40 (95%) больных, представляют собой периферические парезы мышц ног с преимущественной слабостью разгибателей, при отсутствии сенсорных симптомов. Тяжесть нарушений коррелирует с кумулятивной дозой винкристина. Диагностированы только начальные и среднетяжелые формы химиоиндуцированной полинейропатии. Анализ клинических и электрофизиологических данных показал, что поражение нервных волокон носит аксональный характер. Использование стимуляционной ЭНМГ по предложенному алгоритму обследования является высокоинформативным, так как позволяет выявить электрофизиологические изменения

раньше появления объективных симптомов. Это особенно важно в связи с объективными трудностями в оценке степени выраженности симптомов у детей младшего возраста, а также с характерной для аксонопатий сохранностью сухожильных рефлексов на ранних стадиях поражения.

### Список литературы

1. Делягин В.М., Сердюк О.А. Состояние нервно-мышечного аппарата у детей на фоне химиотерапии по данным электрофункциональных методов исследования // Практическая медицина. - 2014. - № 3. - С. 85-89.
2. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. - М., 2010. - 416 с.
3. Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. - М., 2005. – 495 с.
4. Михеев А.В. Оценка токсичности программной химиотерапии протокола БФМ-90М у детей с острым лимфобластным лейкозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Владивосток, 2004. – 28 с.
5. Политова Е.А., Заваденко Н.Н., Румянцев А.Г. Нервно-мышечные расстройства при терапии острых лейкозов и лимфом (обзор литературы) // Онкогематология. - 2013. - № 4. - С. 24-31.
6. Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) // Практическая онкология. - 2009. - Т. 10, № 3. - С. 168–176.
7. Супонева Н.А. Особенности осмотра пациента, дифференциальная диагностика и самые частые причины острого вялого тетрапареза / Н.А. Супонева, С.С. Никитин, М.А. Пирадов // Нервно-мышечные болезни. - 2011. - № 1. - С. 5-12.
8. Ocean A.J., Vhadat L.T. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies // Support Care Cancer. - 2004. - Vol. 12. - P. 619–625.
9. Ramchandren S. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia // Journal of the Peripheral Nervous System. - 2009. - Vol. 14. - P. 184–189.

### Рецензенты:

Шамуров Ю.С., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава, г. Челябинск;



Спичак И.И., д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава, г. Челябинск.