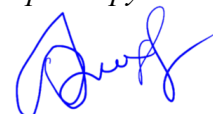


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАЛТИЙСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ИММАНУИЛА КАНТА»

*На правах рукописи*



Тихонова Ольга Алексеевна

**Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными  
злокачественными новообразованиями**

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Дружинин Дмитрий Сергеевич

Калининград – 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Химиоиндуцированная полинейропатия, общее представление .....	15
1.2. Фактор риска.....	17
1.3. Механизмы развития нейротоксичности .....	17
1.3.1. Механизмы развития Платино-индуцированной полинейропатии.....	22
1.3.2. Механизмы развития Таксан-индуцированной полинейропатии.....	25
1.3.3. Механизм развития Барвинк-индуцированной полинейропатии.....	26
1.3.4. Механизм развития Галидомид-индуцированной полинейропатии .....	27
1.3.5. Механизм развития Бортезомиб-индуцированной полинейропатии .....	27
1.4. Клиническая картина .....	28
1.4.1. Клинические особенности Платино-индуцированной полинейропатии.....	31
1.4.2. Клинические особенности Таксан-индуцированной полинейропатии.....	32
1.4.3. Клинические особенности Барвинк-индуцированной полинейропатии.....	33
1.4.4. Клинические особенности Галидомид-индуцированной полинейропатии.....	34
1.4.5. Клинические особенности Бортезомиб-индуцированной полинейропатии.....	34
1.5. Клинические шкалы для оценки химиоиндуцированной полинейропатии.....	35
1.6. Электромиографическое исследование при химиоиндуцированной полинейропатии.....	36
1.7. Оценка тонковолоконной нейропатии при химиоиндуцированной полинейропатии.....	40

1.8. Психозэмоциональные и когнитивные изменения у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией .....	44
1.9. Биомаркеры аксональной дегенерации химиоиндуцированной полинейропатии.....	47
1.10. Витамины группы В и химиоиндуцированная полинейропатия .....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
2.1. Материалы исследования .....	54
2.2. Методы исследования .....	55
2.2.1. Клинические методы исследования .....	55
2.2.2. Нейрофизиологические методы исследования .....	59
2.2.3. Биопсия кожи с подсчетом интраэпидермальных нервных волокон .....	60
2.2.4. Лабораторные иммунологические методы исследования.....	63
2.3. Дизайн исследования .....	65
2.4. Статистическая обработка результатов.....	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	69
3.1. Общая характеристика пациентов .....	69
3.2. Клиническая картина химиоиндуцированной полинейропатии .....	73
3.3. Анализ неврологических шкал .....	81
3.4. Результаты нейрофизиологического исследования .....	90
3.5. Результаты исследования тонких волокон .....	105
3.6. Анализ когнитивной и психозэмоциональной сферы.....	111
3.7. Результаты лабораторных тестов.....	123
3.8. Клинико-инструментальный алгоритм .....	129
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	132
ВЫВОДЫ .....	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	150
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	153
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	179

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	180
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	181
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	182
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	183
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	185
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	186
ПРИЛОЖЕНИЕ И.....	187
ПРИЛОЖЕНИЕ К.....	189
ПРИЛОЖЕНИЕ Л.....	190
ПРИЛОЖЕНИЕ М.....	191
ПРИЛОЖЕНИЕ Н.....	193

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Полинейропатия – является генерализованным заболеванием периферической нервной системы и представляет собой сложную диагностическую и терапевтическую проблему на глобальном уровне. Ожидается, что к 2030 году число выживших после перенесенного онкологического заболевания увеличиться до 22,1 миллиона человек [43], вследствие применения успешной противоопухолевой терапии, что в свою очередь приведет к росту количества пациентов с неврологическими осложнениями при использовании как классической химиотерапии (ХТ), так и биологически активной.

По данным библиометрического анализа 2022 года [37] была выявлена 20-летняя тенденция роста исследований в области изучения периферической нейропатии, вызванной химиотерапией. Научные интересы в сфере неврологических осложнений со стороны периферической нервной системы (ПНС) затрагивают поиск предикторов ХИПН, оптимизацию лечения боли и улучшение качества жизни пациентов после ХТ.

Химиоиндуцированная полинейропатия (ХИПН) представляет собой форму токсической лекарственной полинейропатии (ПНП), при которой наблюдается диффузное поражение разных типов волокон периферических нервов, является частым нежелательным осложнением химиотерапии [110, 172]. В основном считается, что ХИПН является сенсорной зависимой от длины, как и диабетическая, дебютирующей с нижних конечностей, однако серии исследований описывают и другие паттерны [28, 59]. Поэтому понимание основного фенотипа ХИПН, его особенностей при использовании конкретного препарата, а также выделения красных флагов для исключения другой этиологии ПНП, важно для выбора тактики лечения.

Известно, что повреждение тонких нервных волокон должно приводить к нейропатической боли, которая является частым проявлением ПНП, а толстых сенсорных волокон к проприоцептивному дефициту и атаксии. Пациенты с болевой формой ХИПН могут служить моделью для изучения механизмов нейропатической боли (НБ), поскольку другие распространенные причины периферической нейропатии, такие как диабетическая нейропатия, имеют более сложный патогенез, включающий несколько ключевых звеньев с невозможностью оценки каждого из них [126]. На сегодняшний день исследований, посвящённых тонковолоконной нейропатии (ТВН) в структуре ХИПН, недостаточно, а ее распространенность и патофизиология остается сложной и плохо изученной областью. Это, вероятно, обусловлено ограничением доступа к специализированным методам диагностики, а также высокой трудоемкостью и финансовыми затратами, связанными с проведением таких исследований. До сих пор остаются не разрешенными вопросы: «Почему у одних пациентов развивается нейропатическая боль, а у других нет. Почему получены противоречивые данные исследований зависимости нейропатической боли и плотностью интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ): в одних есть взаимосвязь [180, 199, 203], а в других нет [194].

Учитывая разнообразие применяемых препаратов и их комбинаций, механизмы нейротоксичности до сих пор остаются недостаточно исследованными, что также усложняет изучение данной темы и затрудняет разработку более эффективных методов лечения и требует развитие персонализированного подхода.

Также существуют значительная разница в оценке выраженности ХИПН между пациентами и врачами, поскольку часто суждение о степени нейротоксичности основывается на субъективных ощущениях пациентов. Например, в исследовании ICON7 врачи отметили наличие ХИПН у 28% пациентов, в то время как сами пациенты сообщали об этом в 67% случаев, при этом корреляция между их оценками была слабой ( $\kappa = 0,236$ , 95% доверительный

интервал, 0,177–0,296,  $p < 0,001$ ) [64]. А в исследовании 2005 года с участием 696 пациентов, получавших оксалиплатин, было всего 65% совпадений между результатами, сообщаемыми пациентами и врачами, в отношении нейропатии и пациенты начинали предъявлять нейропатические жалобы на 2 месяца раньше, чем диагностировали врачи [16]. Кроме того, наличие рака и противоопухолевая терапия могут приводить к развитию астении, депрессии и повышенной тревоге, а также влиять на целостность гематоэнцефалического барьера и развитию когнитивных нарушений. Все эти изменения, могут самостоятельно влиять на оценку пациентами проявлений ХИПН и приводить к усугублению симптомов.

В последнее время в исследовательских работах наиболее актуально обнаружение биологических предикторов развития ХИПН, где основной акцент сделан на поиске специфических маркеров аксональной дегенерации, которыми стали легкая цепь нейрофиламента (NFL) и периферин [38, 133, 158, 193]. Их повышение было обнаружено не только на доклинической, но на клинической модели. Была выявлена прямая зависимость между повышением концентрации и степенью тяжести ХИПН, а наблюдаемое снижение NFL через 6 месяцев после завершения ХТ связывали с улучшением состояния пациента [133]. То есть измерение данных маркеров позволит прогнозировать возникновение, а также оценивать динамику течения ХИПН. Но данные исследования на сегодняшний момент немногочисленны и требуют более углубленного изучения с выбором методики, а также определения пороговой концентрации, для оценки прогнозирования.

Таким образом на усугубление симптомов ХИПН может сказываться дефицит витаминов группы В, которые являются значимым фактором риска для развития периферической невропатии [227]. Это подчеркивает важность мониторинга уровня данных витаминов у пациентов, особенно перед стартом и после химиотерапии, чтобы минимизировать риск неврологических осложнений, так как данные состояния являются курабельными.

## **Степень разработанности темы исследования**

При ознакомлении с научно-медицинской литературой было выявлено, что дальнейшие исследования в этой области должны сосредоточиться на:

1. Разработке стандартизированных методов оценки ХИПН, которые учитывают как субъективные, так и объективные параметры.
2. Изучении роли маркеров в диагностике и мониторинге ХИПН, а также в прогнозировании ее течения.
3. Оценке влияния дефицита витаминов группы В на развитие ХИПН и разработке рекомендаций по их коррекции.
4. Исследовании взаимосвязи между психоэмоциональным состоянием пациентов и выраженностью ХИПН, что поможет лучше понять влияние сопутствующих состояний на качество жизни пациентов.

Эти направления исследований могут значительно улучшить подход к лечению пациентов с онкологическими заболеваниями и минимизировать риск развития неврологических осложнений.

## **Цель и задачи исследования**

Оценить влияние цитотоксической химиотерапии на периферическую нервную систему и оптимизировать диагностику ХИПН у пациентов с солидными злокачественными образованиями.

Для достижения поставленных целей выполнены следующие задачи:

1. Изучить и описать клинические характеристики ПНП у пациентов с солидными злокачественными образованиями на фоне ХТ без факторов риска.
2. Выделить электрофизиологические маркеры ХИПН.

3. Изучить и описать изменение плотности тонких волокон при развитии ХИПН и оценить взаимосвязь с нейропатической болью.

4. Описать нейропсихологические изменения у пациентов с солидными ЗНО и оценить их зависимость от развития ХИПН.

5. Выявить и описать лабораторные маркеры, а также изменения уровня витаминов группы В и оценить их вклад в развитие ХИПН.

6. Разработать клинико-инструментальный алгоритм для диагностики ХИПН.

### **Научная новизна**

1. Впервые произведена оценка электрофизиологических маркеров у пациентов с ХИПН.

2. Описаны особенности морфологических изменений ИЭНВ у пациентов, в зависимости от локализации ЗНО и соответственно получаемой ХТ и их роль при нейропатической боли.

3. Впервые в России произведена оценка нейрофиламентов методом ИФА, как раннего маркера ХИПН.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате проведенного исследования был выявлен клинический паттерн длинно-зависимой преимущественно сенсорной ХИПН у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, что позволяет усовершенствовать диагностические подходы. Также была разработана система «красных флагов», которая помогает врачам заподозрить альтернативные причины полинейропатии.

В работе предложены электромиографические маркеры, способствующие быстрой оценке повреждения аксонов толстых волокон, обеспечивающие возможность мониторинга состояния пациентов с ХИПН.

Определен вклад ИЭНВ в развитие ХИПН в зависимости от используемой терапии, а также оценена их роль в формировании нейропатической боли.

Определена экономическая и практическая нецелесообразность внедрения панч-биопсии с использованием белка PGP 9,5+ в рутинную клиническую практику.

Выявленное снижение уровня витаминов группы В при проведении химиотерапии может потенциально оказывать влияние на утяжеление симптомов ХИПН, что подчеркивает целесообразность оценки их концентрации до и после проведения химиотерапии для своевременной коррекции дефицитов.

Обнаруженные изменения уровня NFL методом ИФА, как маркера аксональной дегенерации может использоваться в рутинной практике для мониторинга ХИПН. В свою очередь метод ИФА для определения периферина не должен использоваться ни в исследовательских, ни в практических работах, из-за его низкой чувствительности.

Проведение мониторинга психоэмоционального состояния пациентов с онкологическими заболеваниями с применением валидированных шкал целесообразно ввести в ежедневную практику онкологов и неврологов, что позволит своевременно корректировать психоэмоциональные расстройства, которые могут отягощать течение ХИПН и ухудшение качества жизни пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Научное исследование проводилось на базе Клинического диагностического центра Балтийского федерального университета имени И. Канта. Перед началом работы был получен одобрение исследования от независимого этического

комитета центра клинических исследований ФГАО ВО Балтийского Федерального университета имени Иммануила Канта (БФУ им. И. Канта) выписки из протокола №34 и от 29.09.2022 г. и N35 27.10.2022. Объектом исследования стали 86 пациентов со злокачественными новообразованиями и проходящие курс нейротоксической химиотерапии.

Для достижения поставленных целей и задач использовались методы исследования, включая клинические, электрофизиологические, гистологические, иммунологические, психологические и статистические подходы, подробно описанные в Главе 2 данной монографии.

### **Личный вклад автора**

В ходе выполнения диссертационной работы автором были самостоятельно определены цели и задачи работы; проведен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы по заявленной теме; определены группы участников исследования и перечень анализируемых клинических показателей; проведено клиническое обследование больных, включенных в исследование, самостоятельно проводилась ЭМГ периферических нервов и панч биопсия. Автором систематизированы клинические материалы, проведена статистическая обработка полученных данных, анализ, интерпретация, изложение материала, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовлен материал для публикаций, оформлена диссертация и автореферат.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При развитии ХИПН на фоне применения препаратов платины и таксанов, преобладает длительно зависящая преимущественно сенсорная полинейропатия с

разной степенью вовлеченности волокон в зависимости от используемого препарата.

2. Электрофизиологическая картина включает сенсорную аксональную нейропатию с преимущественным вовлечением нижних конечностей. Амплитуда ПД икроножного нерва и индекс SRAR показали высокую чувствительность 73,7% и специфичность 84,6%; 75,0%, которые могут использоваться в диагностике и прогнозировании ХИПН у пациентов с солидными ЗНО.

3. Вовлечение тонких волокон у пациентов с ХИПН не позволяет судить о степени выраженности нейропатической боли.

4. Применение психометрического тестирования позволяет своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития тревоги и депрессии, что потенциально может оказывать влияние на течение ХИПН и требует своевременной коррекции.

5. Тестирование витаминов группы В имеет клиническую и диагностическую ценность у онкологических пациентов, поскольку при своевременном выявлении дефицита и правильной коррекции можно нивелировать риски развития ПНП и улучшить качество жизни пациента.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, области исследования согласно пункту 5 (Заболевания периферической нервной системы), 17 (Неврология токсических и ятрогенных повреждений нервной системы), 19 (Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии).

## Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования основана на:

1. четком формулировании целей и задач исследования, что способствует целенаправленному сбору и анализу информации.
2. получении репрезентативных данных при соблюдении достаточного объема выборки обследованных пациентов.
3. точностью оформления первичных документов, которая имеет решающее значение, так как она должна полно и корректно отражать все аспекты полученных результатов исследования.
4. обеспечении надежных выводов основано на применении современных методов диагностики и адекватной статистической обработки данных.

Все элементы в совокупности способствуют повышению уровня достоверности результатов и их применимости в клинической практике

Основные положения научной работы докладывались и обсуждались на всероссийских и международных конференциях: XII Балтийском медицинском конгрессе "Янтарная осень" Всероссийский (14-16 сентября 2022 г. Калининград); Конференция «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (13-14 октября 2022 года г. Санкт Петербург); Второй научно-практический съезд онкологов Калининградской области (25 мая 2023 г. Калининград); Научно-практическая конференция с международным участием «ЯРОСЛАВСКИЙ НЕЙРОEVENT- 2023» (8-9 сентября 2023 год г. Ярославль); Школа по Нервно-мышечным заболеваниям им. Б. М. Гехта (11-13 декабря 2023 г. Москва); Научно-практическая конференция «Июнь Нейронауки Жигули» (7-8 июня 2024 год г. Самара).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании экспертной комиссии Балтийского Федерального университета им. И. Канта от 19.02. 2025 г.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 2 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 статья в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук; 2 статьи – иные.

### **Связь исследования с планом научных работ**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» по проблеме «Выявление основных предикторов химиоиндуцированной полинейропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями органов дыхания и желудочно-кишечного тракта» № 122122300058-6 от 23 декабря 2022 г.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 194 страницах и состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного материалам и методам исследования, главы с результатами исследования, а также заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 242 источника, из которых 15 отечественных (включая 5 личных работ) и 227 зарубежных работ. Для наглядности изложения материала в работе использовано 51 таблица и 28 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Химиоиндуцированная полинейропатия, общее представление

ХИПН остается серьезной проблемой в неврологической и онкологической практике [35]. Современные подходы с применением комбинированной химиотерапии (ХТ) увеличило процент выживаемости при многих разновидностях онкологических заболеваний, однако развитие стойких болезненных периферических нейропатий в 40% случаев среди выживших больных после лечения рака в течении 5 лет приводит к снижению качества жизни данной группы пациентов [99]. Тем не менее, в последнее время наблюдается снижение распространенности умеренной и сильной нейропатической боли с 38,0% до 30,6% [229, 230]. Эта тенденция может быть связана с активным использованием таргетной и/или иммунотерапии, а также с повышением осведомленности врачей о современных методах ведения пациентов с данной патологией. Важно отметить, что внедрение новых терапевтических подходов в области онкологии, хотя и способствует уменьшению симптоматики, но привело к возникновению нового класса неврологических осложнений [13]. Таким образом, несмотря на позитивные изменения в лечении, проблема ХИПН остается актуальной и требует дальнейших исследований и разработок для оптимизации подходов к терапии.

Клиническая картина ХИПН зависит от индивидуальных особенностей организма, сопутствующей коморбидной патологии, класса цитотоксического агента, его физических и химических свойств, а также длительности его воздействия [52]. Доля пациентов с данным осложнением колеблется в широком диапазоне от 16,9 до 89,4% [128], что может быть связано с вариативностью методик исследований, выборке пациентов, а также отсутствию общих критериев диагностики данного осложнения. Согласно метаанализу 2014 года, с включением

4179 пациентов, распространенность ХИПН после первого, третьего и шестого месяца терапии составила 68,1%, 60,0% и 30,0% соответственно [110].

Основными классами цитотоксических химиотерапевтических средств, связанных с ХИПН, являются препараты на основе платины, таксаны, алкалоиды барвинка, бортезомиб и талидомид. Препараты платины (оксиплатин, карбоплатин, цисплатин) являются наиболее нейротоксичными с частотой встречаемости ХИПН 70-100% случаев, таксаны (доцетаксел, паклитаксел) 11-87%, талидомид и его аналоги 20-60% случаев [9, 35]. Препараты платины и таксаны чаще всего назначают при солидных ЗНО, что увеличивает риск развития ХИПН в данной группе.

Химиотерапевтические агенты в зависимости от конкретного соединения могут повреждать разные структуры периферической нервной системы: толстые и/или тонкие волокна, сенсорные и/или моторные, воздействовать как на сам аксон (аксонопатия), так и на тело нейронов дорсальных ганглиев (ДГ) (нейронопатия/ганглиопатия) и реже миелин (миелинопатия). При изолированном повреждении тонких волокон А $\delta$  (тонкомиелинизированные волокна, участвующие в восприятии температуры и боли) и С-волокон (немиелиновые волокна, участвующие в восприятии тепла и термической боли) наблюдаются модально-специфичные признаки сенсорной ХИПН, а при повреждении толстых волокон А $\beta$  (миелинизированные волокна, тактильная и вибрационная чувствительность) чаще мультимодальные.

Симптомы ХИПН гетерогенны и варьируют от легкой до тяжелой степени, что приводит к коррекции дозы или же прекращению химиотерапии, и влияет на выживаемость пациентов со ЗНО. Поэтому важно регулярно отслеживать, а также контролировать симптомы полинейропатии у группы больных, проходящих химиотерапию. А также своевременно корректировать лечение для минимизации негативных последствий, в виде сохранения симптомов изнурительной нейропатии у пациентов в онкологической ремиссии [90].

## 1.2. Факторы риска

По литературным данным к факторам, способствующим развитию ХИПН относятся: возраст пациентов старше 65 лет, курение, прием алкоголя, снижение клиренса креатинина, сопутствующие заболевания, способные самостоятельно вызывать полинейропатию (ПНП) (сахарный диабет, гипотиреоз, метаболические, системные и инфекционные заболевания, наследственные ПНП и др.), избыточный вес, гиподинамия, а также предшествующее нейротоксическое химиотерапевтическое лечение, наличие паранеопластических антител, дефицит витаминов и прием лекарственных препаратов [128, 173, 182, 183]. Однако в исследовании [109] году не были выявлены статистически значимые факторы риска ХИПН, о которых сообщалось ранее, а именно сахарный диабет и возраст [9]. Поиск генетических маркеров, обуславливающих риск развития ХИПН, не увенчался успехом, что требует дальнейшего изучения [57].

## 1.3. Механизмы развития нейротоксичности

Известно, что химиотерапия воздействует на фазы клеточного цикла быстро делящихся клеток рака, поэтому побочные эффекты цитостатических препаратов связаны с органами и тканями, в которых деление происходит также быстро: слизистая желудочно-кишечного тракта, кожа и ее придатки, костный мозг, вызывая анемию, диарею, тошноту, рвоту, инфекции, выпадение волос. Однако клетки нервной системы не относятся к быстро делящимся, но в периферической нервной системе (ПНС) имеются уязвимые места.

Необходимость быстрой передачи импульсов на относительно большие расстояния создает серьезные проблемы для поддержания целостности нервной системы, ее структурных и транспортных функций, осуществляемых нитевидными белками аксонального цитоскелета, которые и подвергаются

нейротоксическому воздействию. Они включают три основных семейства, дифференцированные в зависимости от их размера.

1. Микрофиламенты - актиновые нити располагаются по периферии аксоплазмы, прилегая к аксолемме.

2. Сеть промежуточных филаментов, состоящая из нейрофиламентов. Она распространяется по всей аксоплазме и играет роль в поддержании диаметра аксона, модулируемого ассоциированными шванновскими клетками.

3. Микротрубочки, состоящие из  $\alpha/\beta$  тубулина, расположенных в виде поляризованных линейных массивов более центрально, являются крупнейшим компонентом цитоскелета. Они играют важную роль, в обеспечении структурных путей для anterograde и retrograde аксонального транспорта.

Все эти компоненты цитоскелета представляют собой динамические структуры, которые включают контролируемую сборку и разборку для достижения собственного транспорта по аксону и выполнения своих структурных функций [231].

Также клетки ДГ (1-ый чувствительный нейрон), являются наиболее уязвимыми для нейротоксического повреждения. Они ответственны за прием и передачу сенсорной информации от органов чувств к центральной нервной системе и имеют меньшую защиту от внешних воздействий, так как расположены за пределами гемато-неврального барьера, который обычно защищает нервную ткань от токсичных веществ. Кроме того, наличие fenestrated капилляров в ДГ способствует лучшему проникновению лекарственных препаратов в межклеточное пространство и тело сенсорного нейрона из-за особенностей своей структуры [44, 232]. Данные характеристики могут объяснить преобладание сенсорных жалоб у пациентов с ХИПН.

Разнообразие механизмов действия, посредством которых противоопухолевые препараты вызывают повреждение структур ПНС, зависят от конкретного агента имея общие и индивидуальные черты (Таблица 1) [9], а многообразие клинических проявлений ХИПН связывают с результатом прямого

воздействия токсического агента на тело нейрона, но и опосредованного, вследствие повреждения глии, воспаления и других механизмов [7]. Также необходимо понимать, что повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), взаимодействие с микротрубочками, окислительный стресс и повреждение митохондрий, изменение активности ионных каналов, изменение структуры миелиновой оболочки, развитие нейровоспаления и иммунологические процессы в итоге приводят к дегенерации аксона [40, 53, 124, 125, 179, 188, 202, 240]. Но на сколько будет выражен процесс повреждения у конкретного пациента на сегодняшний день невозможно предсказать.

Таблица 1 - Механизмы действия химиотерапевтических препаратов и симптомы развития нейропатии [9]

Группа	Препарат	Точка воздействия	Механизм действия	Симптомы нейропатии
Платина	Цисплатин (более нейротоксичен, Оксалиплатин Карбоплатин (менее нейротоксичен))	ДНК нейрона	Подавление репликации и транскрипции Повреждение ДНК, создавая меж/внутрицепочечные сшивки	Преимущественно сенсорная нейропатия
		Митохондриальная ДНК	Подавление репликации и транскрипции. Увеличение АФК и возникновение окислительного стресса	
		Гомеостаз Ca <sup>2+</sup>	Повышение внутриклеточной концентрации Ca <sup>2+</sup> приводит к активации кальпаина. Изменение возбудимости мембран, экспрессия генов и высвобождение нейромедиаторов.	
		Активация микроглии и астроцитов	Повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , и хемокина CCL3	Болевая нейропатия

Продолжение Таблицы 1

		Toll-подобный рецептор (TLR) 4 макрофагов	Усиление сенсибилизации ноцицепторов и периферических нейронов. Активация провоспалительных каскадов и развитие нейровоспаления	Сенсомоторная нейропатия
	Оксалиплатин	Инфильтрация макрофагами аксонов и ДРГ	Увеличение матриксной металлопептидазы (ММП)9-2 (протеолитические ферменты, участвующие в нейровоспалении и хронической боли)	Болевая нейропатия
		Каналы транзиторного рецепторного потенциала (TRP)	Изменение pH приводит к повышению чувствительности канала	Острая холодовая аллодиния
		Потенциалзависимые калиевые каналы (ПЗКК) двигательного нейрона, верхнечелюстная ветка тройничного нерва	Повышенная возбудимость нервов, длительная деполяризация	Нейромиотония, холодовая орофациальная аллодиния
		Потенциалзависимые натриевые (ПЗНК) каналы в нейроне и аксоне	Снижает мембранный потенциал покоя нервных волокон	Холодовая гипералгезия
Таксаны	Паклитаксел (Таксол) более нейротоксичен и Доцетаксел менее нейротоксичен (Таксотер)	Микротрубочки	Действие на $\beta$ -тубулин, приводит к образованию массивов субъединиц микротрубочек. Формирование митотического веретена останавливается	Сенсорная нейропатия
		Мембрана митохондрий	Увеличение АФК и возникновение окислительного стресса	
		Активации микроглии и астроцитов	Тот же	Холодовая и механическая гиперчувствительность
		Увеличение макрофагов в ДГ	Нейровоспаление	Сенсомоторная

Продолжение Таблицы 1

		и периферических нервах		нейропатия
		Повышение экспрессии потенциалзависимых кальциевых каналов (ПЗКаК), натриевых каналов (ПЗНК)	Снижает порог возбудимости ДГ	Механическая гиперчувствительность
		Toll-подобный рецептор (TLR) 4 макрофагов	Тот же	Сенсорная нейропатия
Алкалоиды Барвинка	Винкрестин Винбластин Винорелбин	Микротрубочки	Блокирует полимеризацию тубулина и сборку микротрубочек, митоз прекращается	Сенсорная, сенсомоторная, вегетативная нейропатия
		Митохондрии	Нарушения цепи переноса электронов, потеря энергии	Сенсорная, сенсомоторная нейропатия
		Активация лейкоцитов и микроглии	Активация провоспалительных каскадов и развитие нейровоспаления	Сенсорная, сенсомоторная нейропатия
Ингибиторы протеасом	Бортезомиб	Протеасома 26S	Ингибирует ее действие, тормозит протеолиз	Сенсорная, сенсомоторная, вегетативная нейропатия
		Изменения в сателлитных клетках ДГ, что приводит к иммуноопосредованной демиелинизирующей нейропатии	Активацию субстанции Р (SP) и кальцитонин ген родственного пептида (CGRP) интерлейкин 6 (IL-6) Фактор некроза опухоли $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$ 1 и интерлейкин IL-1 $\beta$	Иммуноопосредованная демиелинизирующая ПНП
		Митохондрии	Тот же	Преимущественно сенсорная нейропатия
		Сателлитные глиальные клетки	Тот же	

Продолжение Таблицы 1

Иммуно-модулирующие препараты	Талидомид	Ингибирует фактор роста фибробластов (b-FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ядерного фактора κB (NF-κB) и фактор некроза опухоли α (TNF-α)	Нарушению регуляции Нейротрофинов	Сенсорная, сенсомоторная нейропатия
		Ингибирует VEGF	Антиангиогенный механизм вызывает вторичную гипоксию и ишемию нервных волокон	
		Высвобождение внутриклеточного кальция	Активация кальпаина	

### 1.3.1. Механизмы развития Платино-индуцированной полинейропатии

Оксалиплатин, цисплатин, карбоплатин являются основными представителями препаратов платины, используемых в качестве основного средства для лечения солидных опухолей. Все платиновые препараты это алкилирующие агенты, преимущественно связываясь с гуанозином и аденозином ДНК, образуют внутри- и межцепочечные поперечные связи, тем самым ограничивают репликацию и транскрипцию, накапливаются в виде аддуктов в ДГ, вызывают остановку клеточного цикла и запрограммированную гибель сенсорных нейронов и следовательно приводит к нарушению их отдаленных аксональных связей [15, 62, 104, 163, 185]. В результате чего происходит развитие независимой от длины сенсорной нейропатии (или ганглиопатии). Доказано, что оксалиплатин в меньшей степени вызывает нейропатию, чем цисплатин, это

связано с меньшим количеством образованных им аддуктов в ДГ по сравнению с цисплатином в эквимольных концентрациях [67].

Также препараты платины взаимодействуют и с митохондриальной ДНК (м-ДНК), что приводит к потере образования аденозинтрифосфата (АТФ), энергетическому сбою и увеличению активных форм кислорода (АФК), накоплению внутриклеточного кальция и гибели аксона. Данный механизм приводит к развитию нейропатии зависимой от длины [124, 184, 241]. Известно, что в периферической нервной системе 95% митохондрий локализируются в аксонах, поэтому митохондриальная дисфункция, может вызывать нарушение аксонального транспорта. Митохондрии и эндоплазматическая сеть являются внутренними хранилищами  $Ca^{2+}$ , при их повреждении внутриклеточные уровни  $Ca^{2+}$  повышаются с последующим изменением возбудимости нейронов и активацией кальпаина, вызывающей также дегенерацию аксонов [237]. В свою очередь изменение митохондриальной функции связывают с феноменом инерции (coasting), в результате которого симптомы могут прогрессировать или появляться после прекращения ХТ.

Механизм развития нейропатической боли при воздействии препаратов платины осуществляется за счет дисфункции потенциалзависимых ионных каналов, стимуляции разных типов термочувствительных ионных каналов переходного рецепторного потенциала, экспрессируемых сенсорными нейронами (Transient Receptor Potential-TRP). При воздействии оксалиплатина вовлекаются калиевые (ПЗКК) и натриевые каналы (ПЗНК), а цисплатина - кальциевые каналы (ПЗКаК).

1. ПЗКК экспрессируются на периферических мотонейронах, а их активация приводит к повышенной возбудимости нервов, длительной деполяризации, усиленной нейротрансмиссии и мышечным сокращениям, аналогичным тем, которые наблюдаются при нейромиотонии [148]. В основе орофациальной аллодинии, индуцированной холодом может лежать гипервозбудимость волокон Аδ и С-типа верхнечелюстной ветви тройничного нерва, которая контролируется

ПЗКК и после введения оксалиплатина отмечалась более медленная дезактивация [233].

2. ПЗНК (протеазы, чувствительные к кальцию) обычно запускаются за счет хелатирования внеклеточных ионов кальция метаболитом оксалиплатина, что приводит к изменению их конформации и активации каналов [22, 57]. Из-за дисфункции ПЗНК сенсорные нейроны становятся гипервозбудимыми и, в итоге, генерируют спонтанные эктопические разряды. Развитие холодовой аллодинии связывают именно с дисфункцией ПЗНК. Так в исследовании 2012 года [26] продемонстрировано увеличение тока ионов натрия в ДГ большого диаметра при охлаждении в присутствии оксалиплатина, что приводило к генерации взрывного потенциала действия.

3. Увеличение внутриклеточного уровня кальция через N-тип ПЗКК приводило к активации каспазы-3 и индукции апоптоза нейронов ДГ после воздействия цисплатина [63].

4. Оксалиплатин активирует TRPA1 и TRMP8, способствуя механической и холодовой аллодинии, а цисплатин активирует TRPV1 и TRPA1, что связывают с повышенной тепловой и механической гиперчувствительностью [150, 225]. Однако, точный вклад TRP в развитие данного состояния остается неизвестным [147].

Последние 10 лет активно изучается роль глии и астроцитов спинного мозга в возникновении нейропатической боли [96]. Посредством активации астроцитов и иммуноподобных глиальных клеток (периганглионарные сателлитные глиальные клетки), наблюдается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , и хемокина CCL3, при этом усиливается сенсibilизация ноцицепторов и периферических нейронов [9, 21, 51, 238].

Таким образом, препараты платины преимущественно воздействуют на репликацию и транскрипцию, вызывая остановку клеточного цикла и

запрограммированную гибель сенсорных нейронов и, следовательно, приводит к нарушению их отдаленных аксональных связей.

### **1.3.2. Механизмы развития Таксан-индуцированной полинейропатии**

Ведущими представителями таксанов, являются паклитаксел (таксол) и доцетаксел (таксотер), которые чаще применяются в лечении рака яичников. Оба препарата могут вызывать дозозависимые нейропатии, однако паклитаксел обладает более выраженной нейротоксичностью.

Ведущий механизм действия таксанов, в качестве противоопухолевых и нейротоксических препаратов связан с нарушением стабилизации микротрубочек. Выяснено, что паклитаксел в первую очередь воздействует на микротрубочки дистального аксона, вызывая его дегенерацию [84, 98]. Он не влияет напрямую на м-ДНК. Механизм его действия опосредован через взаимодействие с  $\beta$ -тубулином митохондриальной мембраны, что приводит к набуханию и вакуолизации митохондрий в миелинизированных, так и в немиелинизированных сенсорных аксонах [226]. Дополнительные механизмы влияния на митохондрии схожи с препаратами платины: за счет активации кальпаинов (кальций-зависимых протеаз) увеличивается проницаемость органелл и как следствие происходит запуск эксайтотоксичности [83]. Также было обнаружено [130], что тропность митохондрии моторных и сенсорных волокон к лекарственным препаратам различается. Оказалось, что паклитаксел больше повреждает митохондрии сенсорных волокон, что в свою очередь объясняет преобладание сенсорных симптомов в клинической картине таксаниндуцированной ПНП. Также он вызывает повреждение сенсорных нейронов, морфологические и биохимические изменения в сателлитных клетках ДГ, гиперплазию/гипертрофию макрофагов в периферической нервной системе и повышенную активацию микроглии и астроцитов в спинном мозге [25]. Развитие болевой нейропатии связывают с

влиянием на экспрессию ионных каналов, увеличением провоспалительных и уменьшением противовоспалительных цитокинов, что схоже с препаратами платины [132, 223].

Таким образом, основной механизм действия таксанов нарушение стабилизации микротрубочек как миелинизированных, так и не миелинизированных сенсорных волокон.

### **1.3.3. Механизм развития Барвинк-индуцированной полинейропатии**

Ведущими представителями алкалоида барвинка являются природные (винкрестин и винбластин) и полусинтетические (виндезин и винорелбин) химиотерапевтические средства, используемые чаще в онкогематологии. Наиболее нейротоксичным является винкрестин [31]. Механизм действия схож с группой таксанов. Алкалоиды барвинка оказывают влияние на функцию митохондрий и связываются с тубулином, блокируют его полимеризацию и сборку микротрубочек. При этом происходит нарушение быстрого и медленного аксонального транспорта, что приводит к развитию дистальной аксонопатии [239].

Подострая/хроническая потеря аксонов, вызванная винкрестином, также включает центральный компонент сигнального пути уничтожения аксонов или *SARM1*-опосредованный путь разрушения аксонов, который является основным продегенеративным белком, а также основателем семейства ферментов, расщепляющих никотинамидадениндинуклеотид (NAD<sup>+</sup>)-домен TIR (Toll/интерлейкин-1-рецептор) в аксонах нейронов [189]. В эксперименте было выяснено, что генетическая делеция *SARM1* блокирует развитие ХИПН у мышей [234]. Вышесказанное также приводит к изменению в цитоскелете крупномиелинизированных волокон и накоплению нейрофиламентов в нейронах дорсальных ганглиев [61].

Таким образом винкристин, как препараты платины и таксаны, изменяет активность TRP каналов, стимулирует микроглию, что в итоге приводит к повышению возбудимости периферических нейронов и развитию нейропатической боли [219, 235].

#### **1.3.4. Механизм развития Талидомид-индуцированной полинейропатии**

Талидомид представляет собой синтетическое производное глутаминовой кислоты и применяется для лечения множественной миеломы и злокачественных новообразований костного мозга. За счет ингибирования основного фактора роста фибробластов (b-FGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) достигается антиангиогенный эффект. Предполагается, что данный процесс также может приводить ко вторичной ишемии и гипоксии нервных волокон, и в тоже время вызывать необратимые повреждения сенсорных нейронов [156, 211].

Талидомид может снижать выживаемость нейрональных клеток за счет подавления фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и ингибирования ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B), что приводит к нарушению регуляции нейротрофинов и их рецепторов, и последующей ускоренной гибели нейрональных клеток [112, 113].

Таким образом, механизм развития нейропатии на фоне применения талидомида реализован через антиангиогенный эффект, подавление фактора некроза опухоли  $\alpha$  и ингибирования ядерного фактора каппа В.

#### **1.3.5. Механизм развития Бортезомиб-индуцированной полинейропатии**

Бортезомиб представляет собой дипептидный ингибитор 26S протеасомы и является противораковым препаратом для лечения множественной миеломы и

лимфомы в качестве терапии первой линии. Бортезомиб усиливает метаболизм сфинголипидов в астроцитах, а на периферии увеличивает выработку TNF- $\alpha$  и интерлейкина-1 $\beta$ , которые, в свою очередь, ускоряют метаболизм сфинголипидов в астроцитах, что в конечном итоге приводит к увеличению выброса пресинаптического глутамата на уровне дорсального рога спинного мозга и развитию нейропатической боли [85].

Кроме того было показано, что на фоне лечения бортезомибом происходит повреждение митохондрий и приводит к интенсивному производству АФК и гибели аксона [29, 242].

#### 1.4. Клиническая картина

Конкретная клиническая картина демонстрирует значительную вариабельность симптомов, начиная от легкого ощущения покалывания и заканчивая тяжелой нейропатической болью. Интенсивность и тяжесть симптомов ХИПН зависит от разновидности лекарственного средства, дозы и длительности терапии, одновременного применения более чем одного известного нейротоксического препарата (например, комбинации карбоплатина с паклитакселом), сопутствующих заболеваний, а также структурной мишени. Хотя многие исследования изучают характеристики и закономерности ХИПН, но лишь немногие описывают специфичные для агента вариации признаков, симптомов, а также закономерностей восстановления.

Большинство нейропатий, вызванных химиотерапией, являются сенсорными [3]. Клинические признаки сенсорной ХИПН могут быть модально-специфичными и наблюдаться при изолированном повреждении тонких волокон А $\delta$  (тонкомиелинизированные волокна, участвующие в восприятии температуры и боли), С-волокон (не миелиновые волокна, участвующие в восприятии тепла и термической боли) или повреждении толстых волокон А $\beta$  (миелинизированные

волокна, тактильная и вибрационная чувствительность), но чаще они мультимодальные и в тяжелых случаях могут прогрессировать до полной утраты чувствительности [9]. Покалывание или онемение стоп и/или пальцев являются ранним признаком. Пациенты сообщают о разных положительных сенсорных симптомах, включая парестезии, дизестезии, покалывание, зуд, жгучую, колющую, острую (как молния) или ноющую боль, холодовую аллодинию.

Нейропатическая боль (НБ) является частым осложнением периферической нейротоксичности, вызванной химиотерапией. Она может возникать как следствие утраты и/или дегенерации нервных волокон, гипервозбудимости сохранных ноцицепторов, а также вследствие реиннервационных процессов [14]. Анализы биопсии кожи на доклинических моделях, а также клинических помогают нам изучить изменения в первичных афферентных нервных волокнах и определить их корреляцию с болью у человека [126]. Однако сегодня получены противоречивые данные взаимосвязи НБ с плотностью ИЭНВ: в одних исследованиях эта связь подтверждена [18, 203], в других нет [82, 86]. Высказывается предположение, что с помощью панаксонального маркера PGP 9.5+ может быть обнаружена лишь часть интраэпидермальных ноцицептивных волокон, чувствительных к данному маркеру [126].

При дальнейшем развитии ХИПН могут появляться отрицательные сенсорные симптомы до полной утраты разных видов чувствительности, что может привести к развитию сенсорной атаксии, нарушению походки и координации движений. С распространением процесса и вовлечением верхних конечностей утрата чувствительности рук воспринимается как «неуклюжесть» и может интерпретироваться как моторный дефект [162]. При клиническом осмотре выявляется уменьшение сенсорного восприятия: тактильного, болевого, температурного, вибрационного, проприоцептивного. Рефлексы снижаются или отсутствуют, особенно рано выпадает ахиллов рефлекс [79, 227].

Однако высказывалось предположение, что проводимые исследования были сосредоточены в основном на оценке сенсорной функции, а двигательные

симптомы могли быть скрыты под «усталостью» и «чувством слабости», и депрессией [28, 97,137 ,181].

По литературным данным сообщается о моторной дисфункции. Так в исследовании Молассиотис А. с соавторами в 2019 году [28], вовлечение двигательной сферы чаще регистрировалось при использовании доцетаксела, тогда как при применении паклитаксела и оксалиплатина преимущественно наблюдалась сенсорная дисфункция. Но эти данные необходимо интерпретировать с осторожностью, на что указывают сами авторы при описании полученных результатов, так как оценка дефицита происходила при помощи шкалы NCI-CTCAE, что ранее в 2011 году подтверждает группа авторов о переоценке возникновения моторной ПНП [58].

Реже встречаются сообщения о мышечных болях, феномене Лермитта, а также зуде и феномене Рейно [100, 132]. Были сообщения о нарушениях обоняния и вкуса при применении соединений платины, возникновении вестибулярных нарушений и снижении слуха при применении таксанов [28] и цисплатина [70].

Наиболее распространенное проявление токсической нейропатии включает самые длинные аксоны как большого, так и малого диаметра, что сопровождается онемением, парестезиями или слабостью по типу «чулок и перчаток» [45]. Широкое разнообразие симптомов позволяет предположить, что химиотерапевтические агенты могут повредить несколько типов нейронов, а также их части, включая аксон и/или ганглий [102]. Нейропатия с большей вероятностью будет полным и стабильным нейротоксическим исходом для пациента, чем аксонопатия, которая имеет тенденцию прогрессировать или уменьшаться с точки зрения частоты и тяжести симптомов [79]. Напротив, химиотерапевтические препараты, влияющие на функцию митохондрий или микротрубочек, нарушают аксональную транспортировку, вызывая зависимость от длины аксональную полинейропатию, приводящую к отмиранию ИЭНВ [126]. Далее будут рассмотрены особенности ХИПН в зависимости от агента.

### 1.4.1. Клинические особенности Платино-индуцированной полинейропатии

Обычно пороговые значения кумулятивной дозы цисплатина и оксалиплатина для развития нейротоксичности считается 300-400 мг/м<sup>2</sup> и 550-800 мг/м<sup>2</sup> соответственно [56, 100]. Нейротоксичность карбоплатина незначительна по сравнению с цисплатином и оксалиплатином, однако она может развиваться при введении высоких доз >600 мг/м<sup>2</sup> [100].

Особенность нейротоксичности препаратов платины в том, что симптомы могут дебютировать или прогрессировать через несколько месяцев после прекращения лечения [239]. Степень выраженности нейротоксичности оксалиплатина варьирует: 1-я степень от 21–94%, 2-я степени от 5–42% и 3-4-й степени от 3–19%, цисплатина: 1 степень от 14–33%, 2 степень от 0–33%, 3 степень от 2–19% и 4 степень от 14–33% пациентов [55].

Нейротоксичность оксалиплатина проявляется в двух различных формах: острой и хронической [65]. Клинический фенотип в основном состоит из сенсорных симптомов в виде парестезии, дизестезии преимущественно локализующихся в дистальных отделах нижних и верхних конечностей [50], а также двигательных симптомов в виде фасцикуляций и судорог [210]. Острые неврологические симптомы являются отражением состояния гипервозбудимости ПНС, которая, вероятно, представляет собой транзиторную оксалиплатин-индуцированную каналопатию [148]. Холодовая аллодиния возникает у большинства пациентов в ближайшие 24 часа и может держаться до 7 дня после инфузии и характеризуется сенсорными нарушениями в пероральной, глоточной и гортанной областях, а также в дистальных отделах конечностей, может вызываться и усиливаться при контакте с холодом, особенно при употреблении холодных напитков [167, 171]. Также под воздействием холода регистрируются нарушения дыхания и глотания, мышечные спазмы или судороги [94]. Описанная симптоматика может быть очень болезненной, изменяя качество жизни пациентов. В исследовании [106] было продемонстрировано, что острая

периферическая нейротоксичность оксалиплатина в виде холодовой аллодинии более 4 дней, связана с развитием хронической периферической нейропатии. Это интересное наблюдение потенциально может сделать острую нейротоксичность предиктором развития хронизации [66]. Развитие же хронической ПНП связывают с необратимыми изменениями в нейронах ДГ. В долгосрочных клинических исследованиях с проведением ЭМГ исследования продемонстрирована длительная персистенция препаратов платины до 2-3 лет, лишь в малом количестве случаев наблюдалось выздоровление [107].

Между двумя наиболее часто используемыми схемами химиотерапии, включая оксалиплатин (т.е. FOLFOX и XELOX), несмотря на разные дозы и интервалы введения не было выявлено различий в проявлениях нейротоксичности [36].

#### **1.4.2. Клинические особенности Таксан-индуцированной полинейропатии**

Пороговые значения кумулятивной дозы таксанов для развития нейротоксичности составляет: паклитаксел >200-300 мг/м<sup>2</sup>, доцетаксел >100-600 мг/м<sup>2</sup> [56, 100]. В исследовании [71] у 13% пациентов не было признаков нейропатии (0 степень), тогда как в 13% -1степень, в 26%- 2 степень, у в 49%- 3степень. В исследовании Loprinzi С. с соавторами регистрировался «синдром острой боли» при введении паклитаксела состоящим из миалгий и артралгий, возникающим через 1–4 дня после инфузии до развития нейропатии [132]. Так же данный феномен был описан в исследовании Reeves N. с соавторами и характеризовался наличием миалгии и артралгии в течение первых 4 дней после введения паклитаксела и чаще наблюдался при еженедельном введении и применении более высоких разовых дозах [93]. Лечение таксанами может привести к проксимальной слабости, при этом креатининфосфокиназа (КФК) была в норме, слабость уменьшается после прекращения терапии [100]. Также как и при лечении препаратами платины, синдром острой боли может

рассматриваться как предиктор развития хронической ПНП [6, 93]. Большинство пациентов могут ожидать улучшения или разрешения симптомов в течение 3-6 месяцев после прекращения лечения, но в более тяжелых случаях вероятность разрешения, как правило, меньше. В исследовании признаки хронической ПНП были зарегистрированы у 14 из 21 пациента (66,6 %) [151].

При использовании доцетаксела чаще наблюдалась моторная нейропатия, в отличие от паклитаксела, который в большей степени вызывает сенсорную нейропатию [182]. Сенсорные симптомы могут быть неприятными, но часто проходят в течение нескольких недель после лечения. Однако при долгосрочных наблюдениях регистрировался пролонгированный эффект таксаниндуцированной ПНП у некоторых пациентов с отрицательным влиянием на качество их жизни [101].

### **1.4.3. Клинические особенности Барвинк-индуцированной полинейропатии**

Развитие винкристин индуцированной ПНП наблюдается при применении кумулятивной дозы более  $>2-15$  мг/м<sup>2</sup> [56, 100]. Боль, локализованная в руках и ногах, в области челюсти, может быть ранним симптомом. Дистальное онемение и покалывание обычно начинается примерно через 4–5 недель после лечения. Клинические проявления могут включать чисто сенсорную нейропатию с явлениями парестезии, онемением, нейропатической боли. А также с присоединением моторных симптомов: слабость конечностей, трудности при ходьбе, снижением рефлексов и мелкой моторики, нарушением равновесия, мышечные судороги. Дистальная слабость может возникнуть быстро и ограничить дальнейшее лечение. Часто присоединяется развитие вегетативной нейропатии: запор, паралитическая непроходимость кишечника, недержание мочи, задержка мочи, ортостатическая гипотензия, встречающиеся у трети пациентов [31, 153, 224].

#### **1.4.4. Клинические особенности Талидомид-индуцированной полинейропатии**

Токсическая нейропатия, вызванная талидомидом, возникает в 25–75% случаев, а ее распространенность и тяжесть также зависят от дозы и развивается при кумулятивной дозе более 20 г. [56, 100]. Симптомы включают симметричное онемение, покалывание, жгучую боль и чувствительность к прикосновению и теплу с гиперестезией, гипестезией и парестезией в области перчаток и чулок [212] с тремором, мышечными судорогами, дистальной мышечной слабостью, арефлексией, потерей проприоцепции, атактической походкой и/или нарушением координации [76].

Резюмируя выше сказанное, ХИПН является:

- симметричной длительно зависимой полинейропатией, чаще дебютирующей с дистальных отделов нижних конечностей.

- по типу повреждения волокон чаще аксональная, нежели демиелинизирующая;

- полинейропатия с преимущественным вовлечением сенсорных волокон, нежели моторных. Могут вовлекаться, как тонкие, так и толстые волокна, при этом деление происходит на три группы: тонковолоконная, смешанная, толстоволоконная ПНП.

#### **1.4.5. Клинические особенности Бортезомиб-индуцированной полинейропатии**

Развитие бортезомиб индуцированной ПНП наблюдается при применении кумулятивной дозы более  $>3-16\text{мг/м}^2$  [56, 100]. Более чем у 40% пациентов, получающих бортезомиб, развивается хроническая, дистальная, симметричная

сенсорная и/или моторная аксональная нейропатия со стойким нейропатическим болевым синдромом, который может сохраняться в течение недель, месяцев или даже лет после прекращения лечения [127] или может исчезнуть через несколько недель после прекращения лечения [47]. Подкожное введение бортезомиба вызывает меньшую частоту нейропатий без снижения терапевтической эффективности. Вегетативные признаки редки и могут встречаться в виде развития постуральной гипотензии.

### **1.5. Клинические шкалы для оценки химиоиндуцированной полинейропатии**

На сегодняшний день известно около 100 шкал и опросников для оценки ХИПН, которые заполняются как самим пациентом, так и врачами с использованием как в реальной клинической практике, так и в исследованиях [144]. Однако ни одна шкала не принята в качестве стандартизированного метода из-за противоречивых результатов исследований. Так например шкала «Общих терминологических критериев нежелательных явлений» (NCI-CTCAE 5.0), разработанная Национальным институтом онкологии [75], позволяет оценивать степень нейротоксичности от 0 до 5. Но до сих пор не сформировано единого мнения по данной шкале: где ряд исследований свидетельствует о лучшем способе оценки [100], а в других подвергает критике за низкую чувствительность, минимальную детализацию и отсутствие специфических критериев для каждой степени [58, 220]. Тем не менее, в клинической практике и в исследованиях NCI-CTCAE используется как основной инструмент оценки степени тяжести нейротоксичности ХТ. Это создает существенную проблему, поскольку решение о коррекции дозы основывается на данных NCI-CTCAE.

Исследование посвященное общей шкале нейропатии Total Neuropathy Score (TNS), которая значительно коррелировала с NCI-CTCAE [220], выявило, что эта шкала оказалась слишком обременительной и неадекватно оценивающей тяжесть боли, что требует дальнейшей доработки и ее изучения [195].

Наиболее широко для определения качества жизни онкологического пациента с ХИПН используется анкета Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) QLQ-CIPN20 [215] Заполняется самим пациентом и является субъективной оценкой сенсорных, моторных и вегетативных проявлений нейропатии. Обладая высокой надежностью, данная анкета используется в крупных клинических исследованиях в онкологии [33].

Однако на основании результатов, сообщаемых только пациентами, может переоцениваться распространенность ХИПН, поскольку симптомы для ХИПН в основном не специфичны и могут существовать как до химиотерапии, так и неправильно интерпретироваться самим пациентом. Так в исследовании Molassiotis A. с соавторами подтверждено существование широкой вариации распространенности ХИПН в зависимости от используемой шкалы [28]. Поэтому необходимо в исследованиях, касаемых ХИПН более четко сосредоточиться на симптоматике, которая развилась только после применения химиотерапии, исключая другие факторы риска. Альберти и соавторы в своем исследовании в 2014 году пришли к выводу, что еще предстоит определить, какая шкала из имеющихся лучше всего подходит для клинической оценки и возможно в будущем использование комбинации шкал [161].

## **1.6. Электромиографическое исследование при химиоиндуцированной полинейропатии**

Золотым стандартом для объективной нейрофизиологической оценки ПНП является исследование нервной проводимости периферических нервов.

Полученные результаты являются объективными биомаркерами для мониторинга и понимания патологии ПНС [92, 139]. Хотя электрофизиология может предоставить полезные дополнительные данные о ХИПН, следует отметить, что большинство онкологических пациентов с развитием ПНП в рутинной клинической практике не проходят данное исследование. Диагноз ХИПН чаще всего устанавливается на основании клинических симптомов и жалоб пациентов. Скорее всего это связано с ограниченной доступностью, отсутствием алгоритмов при развитии ХИПН, а также из-за практических и финансовых трудностей, связанных с выполнением таких тестов в условиях загруженной онкологической практики.

Однако у данного метода исследования есть определенные ограничения. В основном это связано с локализацией первичного токсического воздействия препаратов, что затрудняет точную диагностику. Например, соединения платины могут изначально повреждать ганглии задних корешков, что приводит к отсроченному вовлечению периферических нервов, которые исследуются с помощью электромиографии [167]. Также ограничения могут возникать из-за типа повреждения нервных волокон: например, при лечении бортезомибом, паклитакселом, оксалиплатином может происходить повреждение мелких миелинизированных и немиелинизированных волокон, в то время как ЭМГ позволяет выявлять только повреждения крупных миелинизированных волокон [54].

По литературным данным получаются неоднородные результаты электрофизиологического исследования. Так по данным нескольких продольных исследований с использованием разных нейрофизиологических протоколов на фоне лечения препаратами платины были выявлены признаки аксональной сенсорной нейропатии за счет значительного снижения амплитуды потенциала действия сенсорных волокон (ПД) нижних конечностей с сохранением нормальной амплитуды М-волны [12, 19, 30, 86, 87, 122, 157]. Однако в лонгитюдном исследовании А. Molassiotis и др. 2019 г. [28] наблюдалось

значительное снижение амплитуды ПД нервов верхних конечностей по сравнению с нижними ( $42,79 \pm 3,90\%$  и  $26,71 \pm 8,45\%$ ), а также отмечалось существенное снижение амплитуды М-волны по сравнению с верхними конечностями ( $17,42 \pm 6,51\%$  и  $1,87 \pm 2,23\%$ ). А в исследовании Muftiu и др. 2022 года [59] было выявлено снижение амплитуды ПД и скорости проведения по сенсорным волокнам верхних и нижних конечностей и значимое снижение амплитуды М-волны локтевого и большеберцового нервов. Также, исключением является демиелинизирующая ХИПН на фоне применения бортезомиба: признаки замедления скорости моторной проводимости или аномалии F-волн [39].

Также на основании электрофизиологических данных были выявлены предикторы развития и тяжести течения ХИПН. В исследовании A. Argyriou и др. [157] было продемонстрировано, что именно снижение амплитуды СП икроножного нерва  $>50\%$  от исходного значения является таким маркером. А в исследовании [19] было выявлено снижение амплитуды ПД срединного на  $>11,5\%$  и на  $>22,5\%$  в дорсальной ветке икроножного нерва, на  $>30\%$  в лучевом нерве от исходного значения в качестве ранних предикторов развития тяжелой ХИПН. В исследовании Веласко с соавторами было выявлено, что снижение амплитуды ПД икроножного и лучевого нервов от исходного значения  $>30\%$  были связаны с риском развития оксалиплатин-индуцированной ПНП [87].

Согласно литературным источникам, для диагностики аксональной сенсорной полинейропатии можно применять индекс SRAR (sural/radial ratio). Этот показатель вычисляется как отношение амплитуды потенциалов действия, зарегистрированных в икроножном и лучевом нервах. Данный индекс был заявлен как устойчивый и независимый от пола, возраста и ИМТ для диагностики аксональной сенсорной полинейропатии. Пороговое значение у пациентов с аксональной ПНП составляло 0,4 в исследовании Rutkove и др. 1997 г. с высокой чувствительностью 90% и специфичностью 90%. Позднее в исследованиях на здоровой популяции установлено пороговое значение SRAR 0,21 [204, 208].

При анализе литературы обнаружено одно исследование у онкологических пациентов [205] с оценкой чувствительности и специфичности индекса SRAR, а также амплитуд ПД икроножного и лучевого нервов. Было выявлено, что чувствительность ПД лучевого, икроножного и SRAR составила 33%, 64%, 56% соответственно; специфичность составила 85%, 70%, 77% соответственно. По результатам которого сделан вывод, что SRAR не является самым чувствительным и наиболее специфичным по сравнению с амплитудой ПД икроножного нерва: специфичность которого увеличивалась на 7%, а чувствительность снижалась на 8%.

Были проведены ряд исследований с оценкой соответствия между нейрофизиологическими параметрами и изменениями вибрационной, тактильной и болевой чувствительностью, а также степени выраженности ПНП. Так в перекрестном многоцентровом многонациональном исследовании на 218 пациентах с ХИПН [74] было выявлено, что амплитуда ПД икроножного нерва полезна только для оценки клинических показателей толстых волокон на основании тактильной и вибрационной чувствительности, в отличие от болевой, что логично. Однако в исследовании [68], где значимо снижалась амплитуда ПД икроножного нерва в сравнении с исходными данными ( $p < 0,05$ ), была обнаружена значимая положительная корреляция между амплитудой и шкалой нейропатической боли LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), но выявлена низкая чувствительность и специфичность 69,7 и 47,3% соответственно.

Для исключения других причин ПН, во время прохождения химиотерапии например, воспалительных нейропатий, необходимо оценивать СП, темпоральную дисперсию, наличие блока проведения, увеличение дистальной латентности М-волны (ДЛМ) и снижение реализации, а также увеличение минимальной латентности F-волны (МЛ) [139].

Поэтому необходим алгоритм действия с электрофизиологическим протоколом для использования в реальной клинической практике.

## **1.7. Оценка тонковолоконной нейропатии при химиоиндуцированной полинейропатии**

При развитии тонковолоконной нейропатии (ТВН) вовлекаются тонкомиелинизированные А $\delta$ -волокна и немиелинизированные С-волокна. Диагностические критерии опубликованы в 2008 [217]. Клинически это состояние проявляется симптомами нейропатической боли и вегетативными нарушениями, возникающими в результате повреждения данных волокон. За передачу информации о холодовой и болевой чувствительности отвечают соматосенсорные А $\delta$ -волокна, а за температурную чувствительность и о состоянии механических, термических и химических раздражителях - С-волокна. Оба типа волокон участвуют в автономной регуляции, иннервируя такие структуры, как потовые железы, кровеносные сосуды и сердце [214]. Кроме того, тонкие нервные волокна имеют минимальное или же отсутствие миелиновой оболочки, что приводит к снижению СП, делая ее недоступной для оценки с помощью ЭМГ [5]. Сегодня известны множество методик для объективной оценки ТВН, каждая из которых имеет свои уникальные особенности, преимущества и недостатки.

**1. Клинические шкалы и опросники:** используются для оценки симптомов, связанных с наличием нейропатической боли и вегетативными нарушениями, если баллы превышают определённый порог, боль может быть расценена как нейропатическая: такие как DN4 (Douleur Neuropathique 4) 4 и более баллов, LANSS (Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs) более 12 баллов. А также существует опросник SFN-SIQ (small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire) для оценки ТВН с чувствительностью 86% и специфичностью 70% [216]. Ограничение данного метода - когнитивные способности пациента, а также субъективность оценки.

**2. Конфокальная микроскопия роговицы** используется благодаря максимального содержания А $\delta$ - и С-волокон (7000 на 1 мм<sup>2</sup>), что делает её

наиболее иннервируемой тканью человеческого тела (в то время как кожа содержит около 2000 нервных окончаний на 1 мм<sup>2</sup>). Этот метод отличается высокой скоростью и неинвазивностью, что позволяет многократно анализировать один и тот же участок роговицы и сопоставлять результаты с оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ). Однако существуют определённые сложности, включая отсутствие единого мнения относительно пороговых значений плотности. Чувствительность метода составляет 63%, а специфичность -74% [72].

3. **Биопсия кожи** является быстрым и малоинвазивным методом исследования с высокой специфичностью и чувствительностью от 88 до 92 % [4] [72], который позволяет количественно оценить плотность ИЭНВ, сопоставив полученные данные с нормативными значениями здоровой популяции [114]. В 2010 году EFNS/PNS были опубликованы рекомендации по применению биопсии в диагностике ТВН [88].

ИЭНВ представляют собой окончания нейронов дорсального ганглия и функционально являются дистальными ноцицепторами. Пересекая дермо-эпидермальный барьер, они теряют оболочку, образованную шванновскими клетками, аналогично крупным миелинизированным сенсорным волокнам, обвивающим дермальные механорецепторы. В результате окончания остаются обнаженными среди антигенпрезентирующих клеток, таких как дендритные клетки, меланоциты и кератиноциты, которые играют важную роль в передаче сенсорных ощущений. Таким образом, эпидермис, а не только ИЭНВ, выступает полимодальным рецептором [120]. С возрастом в эпидермисе у здоровых людей, особенно у женщин, наблюдается снижение плотности волокон, которое не изменяется при повторной оценке через три недели. Это связано с периодом обновления кератиноцитов как у здоровых людей, так и у пациентов с нейропатией, что повышает диагностическую надежность данного метода [114]. Потеря плотности ИЭНВ, по-видимому, позволяет установить клинко-физиологическую и патологическую корреляцию в процессе, избирательно

затрагивающем ноцицептивные нейроны дорсального ганглия или их аксоны [120].

К ограничениям данного метода можно отнести высокую стоимость, низкую доступность лабораторного оборудования и значительные временные затраты, что затрудняет его внедрение в повседневную практику [120].

**4. Количественное сенсорное тестирование КСТ** (англ. Quantitative Sensory Testing, QST) - неинвазивный психофизический метод оценки термических, механических и вибрационных ощущений, для выявления повреждения различных типов волокон [60]. Одним из недавних достижений является создание больших нормативных баз данных контрольной группы, сопоставимой по возрасту и полу [178]. Однако следует отметить, что КСТ не может разграничить периферические и центральные причины сенсорного дефицита. Полученные измерения искажаются субъективной оценкой пациента, его сниженной концентрацией внимания и когнитивным дефицитом. Общая чувствительность метода составляет 65–80 %, специфичность 37–94 % [177].

Диагностическая ценность методов исследования ТВН была проведена в исследовании G. Devigili с соавторами [217], в результате которого биопсии кожи показала эффективность 88,4%, клиническое обследование 54,6% и КСТ всего 46,9%.

**5. К более новым** и менее изученным нейрофизиологическим методам диагностики поражения тонких волокон можно отнести микронейрографию [129], которая позволяет оценить функциональное состояние мелких нервных волокон, а также лазерно-вызванные потенциалы [119], которые помогают исследовать реакцию нервной системы на стимуляцию с помощью лазера и метод Sudoscan для неинвазивной оценки функции потовых желез.

Тепловые вызванные потенциалы представляют собой еще один перспективный метод, позволяющий оценить сенсорные функции и проводимость тонких волокон, реагирующих на температурные изменения. Лазерная доплеровская флоуметрия, в свою очередь, позволяет измерять

микроциркуляцию и кровоток в коже, что может служить индикатором состояния периферической нервной системы.

Эти методы предлагают новые подходы к оценке состояния нервной системы и могут быть полезны в клинической практике для более точной диагностики [77].

Роль тонких нервных волокон в развитии ХИПН остается недостаточно изученной. Это обусловлено низкой доступностью и сложностью существующих объективных методов для исследования состояния данных волокон. Наиболее часто используется КСТ. Оно применялось на более 1000 больных, получавших нейротоксическую химиотерапию [176], однако полезность его использования в оценке поражения тонких волокон при ХИПН до сих пор не доказана по полученным противоречивым данным и требует крупномасштабного проспективного когортного исследования.

Исследований с оценкой плотности ИЭНВ при ХИПН незначительное количество. Нами обнаружено 13 исследований, в которых участвовало 170 пациентов с ХИПН [122]. Доказательства снижения плотности ИЭНВ после ХТ в литературе остаются противоречивыми. Например, в исследовании 2014 года, включавшем 40 пациентов, получавших оксалиплатин и доцетаксел, было зафиксировано снижение ИЭНВ [49]. В то же время, в исследовании 2020 года на 60 пациентах, получавших оксалиплатин, изменений не обнаружено [86]. Прогрессирующий и стойкий дефицит ИЭНВ был продемонстрирован в когорте пациентов, получавших оксалиплатин. Однако другие исследования не смогли воспроизвести эту закономерность, и у некоторых пациентов наблюдалось даже увеличение ИЭНВ [115]. В исследовании на 33 пациентах, получавших бортезомиб, таксан и платину, также не было снижения ИЭНВ на протяжении всего лечения, и не было установлена связь с тяжестью ХИПН, однако наблюдалось фрагментация и отек волокон и количество было ниже нормы [135].

Нейропатическая боль (НБ) в результате повреждения или дисфункции соматосенсорной нервной системы у онкологических пациентов может возникать по нескольким причинам: токсичности используемых препаратов, хирургического вмешательства, лучевой терапии [121] и интерес к развитию болевой периферической полинейропатии, как осложнению лечения определенными видами химиотерапии возрастает [89]. Что касается взаимосвязи плотности ИЭНВ с нейропатической болью (НБ), то в ранее проведенных исследованиях, оценивающих ее, были получены противоречивые результаты. Данные литературы свидетельствуют о том, что потеря плотности ИЭНВ увеличивает риск развития нейропатической боли, тогда как ее регенерация может быть связана со снижением интенсивности боли [198]. Одни проведенные исследования предполагали [18, 141, 180, 199, 203], что снижение плотности ИЭНВ может предсказывать интенсивность НБ; однако другие исследования поставили под сомнение предыдущие результаты [86, 73, 82, 194, 217].

Таким образом, получены противоречивые данные о взаимосвязи нейропатической боли и нейропатии тонких волокон у пациентов с ХИПН.

### **1.8. Психоземotionalные и когнитивные изменения у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией**

Известно, что рак и его лечение могут приводить к физическим и психическим изменениям, которые, в свою очередь, оказывают влияние на качество жизни пациента и его мотивацию продолжать борьбу с угрожающим жизни заболеванием [175]. Повышенная утомляемость у онкологических больных больше связана с физическими аспектами, такими как снижение мышечной силы при выполнении обычных действий, о которых сообщают пациенты, реже с проявлениями усталости, такими как снижение мотивации или концентрации внимания, плохое настроение, которое скрывают пациенты [174]. Исследования

показывают, что около трети больных, находящихся на лечении или в процессе долгосрочного наблюдения, испытывают высокий уровень дистресса, включая тревогу и депрессию, однако в реальной клинической практике, часто остаются без должного внимания [32, 103]. Кроме того, развитие ХИПН может служить постоянным напоминанием о наличии рака и приводить к руминации, что также может способствовать возникновению тревоги и депрессии [27]. Распространенность депрессии и тревоги может быть разным у пациентов в зависимости от локализации опухоли. Так пациенты с раком молочной железы и легких имеют высокий риск развития депрессии [123]. На сегодняшний день также стало известно, что некоторые виды рака, например, рак поджелудочной железы и легких, могут самостоятельно выделять химические вещества, способствующие развитию депрессии. Кроме того, определенные методы лечения рака, такие как химиотерапия и кортикостероиды, также ассоциируются с повышенным риском возникновения депрессивных симптомов [32].

Хотя исследования о взаимосвязи между ХИПН и психологическим дистрессом довольно скудны, большинство из них обнаружили, что люди с симптомами ХИПН чаще сообщают о депрессии и тревоге [27, 105, 149]. То есть ХИПН может самостоятельно вызывать или же усугублять изначально возникшую тревогу и депрессию на фоне онкологии. Так же симптомы ПНП, такие как боль, онемение и ограниченная физическая активность, могут значительно ухудшать качество жизни пациентов [27, 105], что в свою очередь может привести к чувству беспомощности, тревоге и депрессии, поскольку пациенты сталкиваются с трудностями в выполнении повседневных задач и изменением своей привычной жизни. С другой стороны, психологическое состояние пациента может влиять на восприятие и вызывать некую аггравацию симптомов ХИПН, ведь оценка сенсорных нарушений субъективна. А люди с высоким уровнем тревожности или депрессивными симптомами могут быть более чувствительными к физическому дискомфорту и, следовательно, склонны прислушиваться к своим ощущениям. Так в исследовании было показано, что

наличие тревожности пред химиотерапией приводило к развитию персистирующей ХИПН [169]. Известно, что женщины в два раза чаще склонны именно к депрессии, чем мужчины [97]. Гендерное влияние у онкологических пациентов также изучалось в литературе. Так при проведении исследований не было получено гендерных различий в тревожности, но мужчины с большей вероятностью, чем женщины, были склонны к соматизации ( $P < 0,05$ ), тогда как женщины с большей вероятностью склонны к депрессии ( $P < 0,001$ ) [103].

Так же по литературным данным известно, что рак и химиотерапия могут приводить к снижению когнитивных функций [42, 78], которые в свою очередь могут ухудшать качество жизни пациентов. Гипотезы о влиянии химиотерапии на когнитивные нарушения, основаны на доклинических моделях *in vitro* и на мышах. Они включают несколько механизмов, среди которых окислительный стресс, воспаление и активация микроглии [24]. Однако истощение нейромедиаторов, возникающее при тревоге и депрессии и при повреждении нейронов, может способствовать когнитивным нарушениям [108]. Это явление называется «хемомозгом» («chemobrain» или «chemofog») и заключается оно в том, что химиотерапия может влиять на нейрогенез [138].

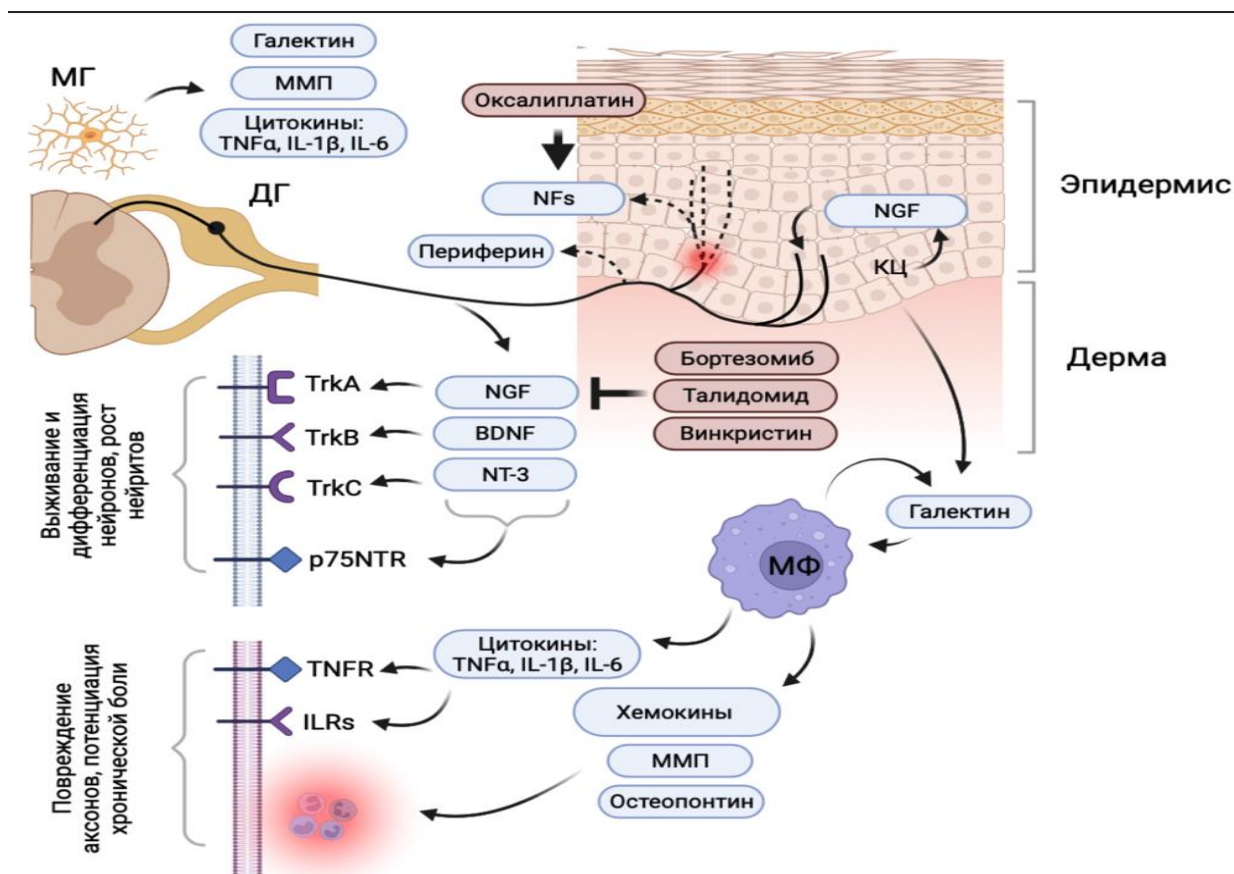
Когнитивные нарушения чаще имеют легкую или умеренную степень тяжести [17], но при использовании препаратов способных проникать через ГЭБ (метотрексат, кармустина, флударабин, цитарабин, 5-фторурацила), может возникать деменция, за счет прямого воздействия на клетки мозга [164].

Также именно возраст использовался в качестве объяснения снижения когнитивных функций, как известно, большую часть онкологических пациентов составляют пожилые [192]. Однако в проведенном ранее метаанализе 2013 года [17] и исследовании 2014 года [170] было показано, что когнитивные нарушения, связанные с химиотерапией, испытывают как молодые, так и пожилые пациенты.

Таким образом развитие тревоги, депрессии и когнитивных изменений у пациентов с ХИПН могут влиять на тяжесть ПНП, качество жизни и исход.

## 1.9. Биомаркеры аксональной дегенерации химиоиндуцированной полинейропатии

Существует множество потенциальных биомаркеров, которые могут помочь понять процессы аксональной дегенерации [11]. К ним относятся белки, выделяемые при повреждении аксонов, а также нейротрофические факторы, играющие важную роль в поддержании их жизнеспособности (Рисунок1).



Примечание: ХИПН - химиоиндуцированная полинейропатия, МНФР - мозговой нейротрофический фактор, ФРН - фактор роста нервов, НТ-3 - нейротрофин- 3, ДГ - дорсальный ганглий, МФ - макрофаг, МГ - микроглия, ММП - матричные металлопротеиназы, TrkA, TrkB, TrkC - экстраклеточные рецепторы нейротрофической тирозинкиназы, p75NTR - паннейротрофиновый рецептор-p53, TNF $\alpha$ /TNFR - фактор некроза опухолей- $\alpha$  и его рецептор, IL1 $\beta$  - интерлейкин- 1 $\beta$ , IL-6 - интерлейкин-6, ILRs - рецепторы интерлейкинов (обобщенно). Рисунок создан с помощью Biorender.com.

Рисунок 1 - Сывороточные маркеры при возникновении ХИПН

Идентификация чувствительных биомаркеров аксональной дегенерации в крови позволит оценить появление дегенерации на досимптомной стадии, а также обеспечит прогнозирование прогрессирования заболевания и может оказаться ценным в контроле этой токсичности. К таким прогностическим маркерам относятся нейрофиламенты. Они представляют собой промежуточные филаменты IV типа, которые представляют собой гетерополимеры нековалентно связанных белковых субъединиц нейрофиламентов. Субъединицы включают три белка нейрофиламентов с низкой, средней и высокой молекулярной массой [116]. Самая крупная из них — тяжелая цепь нейрофиламентов (NFH), за которой следуют (в порядке убывания молекулярной массы) средняя цепь (NFM), легкая цепь (NFL),  $\alpha$ -интернексин и периферин. Считается, что нейрофиламенты регулируют диаметр аксонов и, таким образом, играют роль в скорости проведения по ним как в ЦНС, так и в ПНС, а также в поддержании стабильности митохондрий [95] и содержания микротрубочек [134].

В последние годы исследователи проявляют значительный интерес к NFL, который является основным компонентом нейрофиламента — ключевого структурного белка аксонального цитоскелета. Этот белок неспецифичен для повреждений периферической нервной системы и ХИПН. Однако в исследовании 2020 года [206] при оценке зависимости уровня NFL с изменениями при биопсии икроножного нерва было выявлена потенциальная роль NFL как биомаркера при ХИПН. В том же году [193] были опубликованы данные о повышении уровня NFL в сыворотке крови во время химиотерапии оксалиплатином, а после завершения лечения через четыре-шесть месяцев отмечалось его снижение. Более того, самые высокие концентрации регистрировались у пациентов с более тяжелой нейропатией [193]. В марте 2022 года в исследовании SICARO, с участием 72 пациенток с раком яичников или молочной железы с применением паклитаксела/карбоплатина или паклитаксела, также было продемонстрировано увеличение концентрации NFL, коррелирующего с тяжестью ХИПН у пациентов, получавших паклитаксел [133]. Далее в августе 2022 года были опубликованы

данные о повышении концентрации NFL у 48 пациенток с гинекологическим раком после шести циклов химиотерапии на основе паклитаксела в Национальном онкологическом центре Кореи [38].

Таким образом, по-видимому, повреждение аксонов в миелинизированных волокнах большого калибра на фоне терапии таксанами приводит к более высоким уровням NFL в сыворотке крови у пациентов с ХИПН, чем у пациентов с применением платины, из-за большего присутствия NFL в волокнах большого калибра. По литературным данным [41] нормализация уровня NFL через 6 месяцев после окончания химиотерапии может означать отсутствие дальнейшего прогрессирования нейроаксонального повреждения.

Периферин представляет собой белок промежуточных филаментов III типа и экспрессируется в дорсальных ганглия [186, 159]. В исследовании Keddie (2023) [158] с соавторами был создан высокочувствительный иммуноанализ для определения его концентрации на основе Simoa и сделан вывод, позволяющий считать периферин специфичным биомаркером острого аксонального повреждения ПНС.

Учитывая высокий потенциал и легкодоступность методик исследования, нейрофиламенты возможно могут быть использованы в реальной клинической практике в ближайшем будущем.

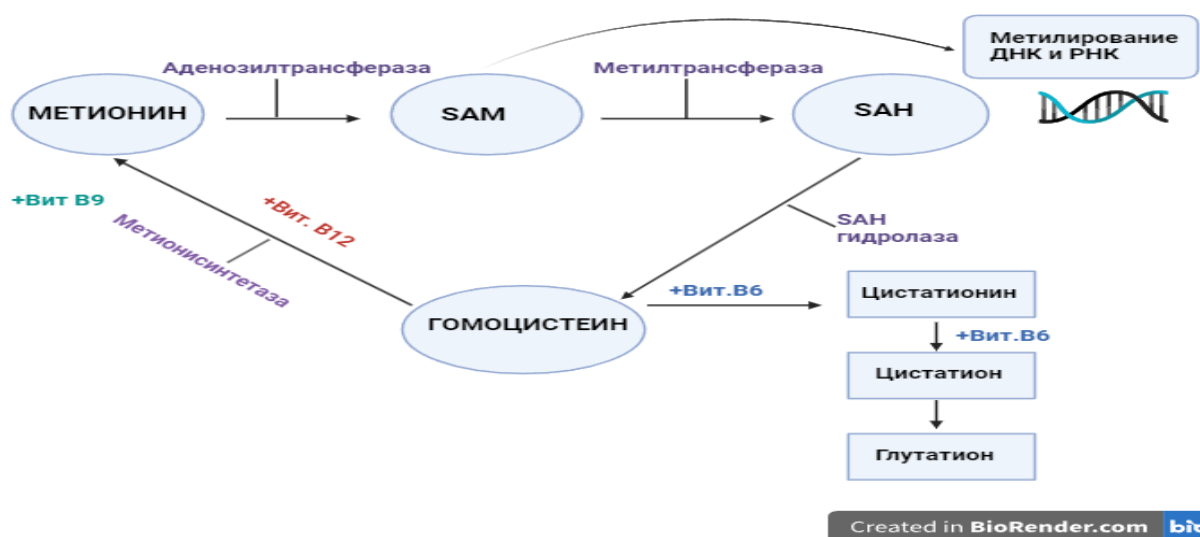
### **1.10. Витамины группы В и химиоиндуцированная полинейропатия**

Витамины группы В - водорастворимые вещества, всасывание которых происходит в тонком кишечнике. Они не синтезируются организмом человека, поступая из вне, необходимы для поддержания функции клеток: выработке энергии, синтезе/восстановление ДНК/РНК, геномном и негеномном метилировании, а также синтезе многочисленных нейрхимических веществ и

сигнальных молекул, выступая в роли коферментов в значительной части ферментативных процессов [118].

На сегодняшний момент известно, что ПНП могут развиваться самостоятельно на фоне дефицита витаминов В1, В6, В9 и В12 так и избытка В6, так и на фоне химиотерапии [200]. Также известно влияние дефицитов витаминов группы В на состояние когнитивной и психоэмоциональной сферы [80, 111, 117]. А вот данные о состоянии витаминного профиля у онкологических пациентов до и/или после использования ХТ невелики и в основном исследования посвящены роли витаминов в онкогенезе, а также лечению и профилактике развития ХИПН [2, 20, 48, 142, 187].

До настоящего времени ведутся активные дискуссии в научных кругах о безопасности и роли витаминов группы В в канцерогенезе, а также их использовании в профилактических и лечебных целях при ХИПН [10, 142, 143, 191]. Данные опасения связаны с участием витаминов в одноуглеродном обмене и соответственно синтезе и метилировании ДНК (Рисунок 2).



Примечание: В12-цианокобаламин; В6-пиридоксин участвует в превращении гомоцистеина в глутатион (основной внутриклеточный антиоксидант); В9-фолат, важен для превращения гомоцистеина в метионин и необходим для функционирования нервной системы SAM-S-аденозилметионин, донор метильной группы, необходим для поддержания целостности оболочки нейрона, SAH-S-аденозилгомоцистеин, принимает участие в метаболических путях большинства организмов и является конкурентным ингибитором метилтрансферазы.

Рисунок 2 - Схема одноуглеродного обмена

На основании современных литературных данных выделено несколько механизмов развития дефицита витаминов группы В у онкологических пациентов при лечении рака:

1. Химиотерапия, направленная на уничтожение раковых клеток, может оказывать негативное воздействие на клетки, участвующие в усвоении витаминов группы В и приводить к развитию их дефицита. Также при использовании химиотерапии и хирургического лечения ЗНО, особенно органов ЖКТ достаточно часто развиваются диспепсические расстройства, а также синдром мальабсорбции, следствием которых может быть неуклонное развитие дефицитарных состояний, связанных с нарушением всасывания витаминов группы В в тонком кишечнике [140,165, 236].

2. Выявлено структурное сходство между пиридоксином и препаратами платины, что приводит к снижению максимальной абсорбции пиридоксина при их назначении [190, 232].

3. Влияние химиотерапевтических препаратов на метаболизм фолата, приводит к его снижению. К данным препаратам относятся антифолаты (метотрексат, преметрексед, пралатрексал) используемые в онкогематологии, фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин), используемые при солидных образованиях [91].

4. Ускоренное использования тиамина опухолевыми клетками у пациентов с гематологическим раком, приводит к развитию его дефицита и напрямую связан с развитием неврологического дефицита [222].

5. Поскольку рак и нейротоксические препараты усиливают окислительный стресс, дефицит витаминов можно рассматривать как неотъемлемую часть развития ХИПН. Так в исследовании Solomon с соавторами 2016 года пришли к выводу о необходимости дальнейших исследований в данной области, чтобы определить, является ли дефицит В12 фактором риска ХИПН и играет ли терапия В12 роль в лечении и/или профилактике невропатии и невропатической боли [197].

6. Возраст пациентов онкологического профиля также сказывается на всасывание витаминов группы В [46, 166].

Учитывая ожидаемое развитие дефицитов витаминов группы В при использовании химиотерапии на основании вышеперечисленных механизмов, определение их концентрации имеет клиническую и диагностическую значимость в развитии ХИПН, но сегодня не входит в перечень обязательного обследования пациентов онкологического профиля.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема ХИПН остается актуальной в современной онкологии и неврологии. По литературным данным к факторам способствующим развитию ХИПН относятся: возраст старше 65 лет, курение, прием алкоголя, снижение клиренса креатинина, сопутствующие заболевания, способные самостоятельно вызывать ПНП, избыточный вес, гиподинамия, а также предшествующее нейротоксическое химиотерапевтическое лечение, наличие паранеопластических антител, дефицит витаминов и прием лекарственных препаратов [9]. Механизм нейротоксичности многообразен и включает в себя воздействие на организацию микротрубочек, нейрофиламентов, мембрану митохондрий, а также антиангиогенез. Наибольшей чувствительностью к химиотерапевтическим агентам относят тело первого чувствительного нейрона в дорсальном ганглии и сам аксон. Клиническая картина включает в себя зависимый от длины паттерн нейропатии с преимущественно сенсорными жалобами и нейропатическим болевым синдромом. Существует множество потенциальных биомаркеров, которые могут помочь понять процессы аксональной дегенерации. К ним относятся белки, выделяемые при повреждении аксонов, а также нейротрофические факторы, играющие важную роль в поддержании их жизнеспособности. В диагностике и прогнозировании течения

ХИПН особое место занимают маркеры электромиографического исследования, главным образом индекс SRAR. В настоящее время проводится поиск оптимальных протоколов для диагностики и оценки ХИПН.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Исследование проведено на базе Клинико-диагностического центра БФУ им. И. Канта (г. Калининград). Иммунологическое исследование крови проводилось в центре иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта (г. Калининград), иммуногистохимическое исследование проводилось в лаборатории синтетической биологии, образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» (МЕДБИО) БФУ им. И. Канта (г. Калининград). Перед началом исследования все испытуемые подписывали «Информированное добровольное согласие». Для решения поставленных задач осмотрено **248** пациентов, направленных областной онкологической службой со ЗНО. Диагноз основного заболевания устанавливали на основании общепринятых методов обследования. Мы выбрали пациентов с солидными злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов дыхания (ОД) и органов малого таза (МТ), так как патогенетическое лечение включало разные препараты с высокой степенью нейротоксичности, а именно препараты платины и таксаны. Нами целенаправленно исключились из исследования пациенты с патологией и лекарственной терапией, потенциально способной вызывать ПНП, введя соответствующие критерии невключения. В нашем исследовании отсутствовала группа контроля, поскольку пациенты со ЗНО все получают патогенетическое лечение основного заболевания.

#### **Критерии включения пациентов в исследование:**

солидные злокачественные новообразования органов дыхания и ЖКТ и органов МТ с обязательным гистологическим подтверждением онкологического диагноза;

1. возраст старше 18 лет;
2. отсутствие указаний на проводившуюся в прошлом химиотерапию на первом визите;
3. подписание информированного согласия для участия в исследовании.

#### **Критерии невключения пациентов в исследование:**

1. наличие заболеваний (сахарный диабет, алкоголизм, парапротеинемические гемобластозы, системные заболевания соединительной ткани и васкулиты и др.) и прием лекарственных средств (амиодарон, метронидазол, аторвастатин, ловастатин, amitриптилин, циметидин, индометацин, аллопуринол и др.), способных самостоятельно вызвать ПНП;
2. прием витаминов группы В за 6 месяцев до включения в исследование;
3. наличие клинических и электрофизиологических признаков ПНП до выявления ЗНО;
4. наличие эндогенных психических расстройств и указаний на них в анамнезе, пребывание на учете в психоневрологическом диспансере;
5. наличие применения химиотерапии до 1 визита;
6. возраст менее 18 лет;
7. отсутствие подписанного информированного согласия.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клинические методы исследования**

Включали в себя сбор и оценку данных:

**Сбор анамнеза и катамнеза** – сведения о пациентах были взяты при их личном опросе, а также обработке заключений лечащего врача, онкологического

консилиума и выписка из стационара до и после прохождения химиотерапии (ХТ).

Регистрация демографических показателей: возраст, пол, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), площадь поверхности тела (ППТ).

### **Оценка неврологического статуса**

#### **1. Оценка чувствительной сферы.**

Оценка чувствительной сферы проводилась в баллах для удобства.

<b>0</b>	баллов – норма
<b>1</b>	балл – снижена
<b>2</b>	балла – отсутствует

#### **а) Оценка тактильной чувствительности.**

Тестирование проводилось с использованием монофиламента на тыльной стороне стопы и кисти, от большого пальца до колена и локтя, без зрительного контакта с пациентом. Общая продолжительность процедуры составляла 2 секунды. Монофиламент не должен был касаться язв, мозолей или шрамов. После трех прикосновений пациент сообщал, ощущает ли он прикосновение (да/нет) и его локализацию (лево/право). Тактильная чувствительность считалась нормальной, если пациент ощущал два из трех прикосновений, и нарушенной, если не ощущал два прикосновения.

#### **б) Оценка болевой чувствительности.**

Болевая чувствительность оценивалась с помощью тупой иглы на внутренней стороне ноги и руки от большого пальца до колена и локтя без зрительного контакта. Пациент определял, ощущает ли он боль или просто прикосновение. Если боль ощущалась на всей поверхности, чувствительность считалась нормальной.

#### **в) Оценка суставно-мышечного чувства.**

Пациент при выключении зрительного контакта оценивал отклонение кончика фаланги пальцев стопы вверх или вниз: большого и 4-ого и пальцев рук: указательного и 5-ого. При отсутствии ощущений перемещения пальцев суставно-мышечная чувствительность считалась нарушенной.

г) Оценка температурной чувствительности.

При отсутствии зрительного контакта с помощью термического наконечника проводилось прикосновение к различным участкам кожи: ладони, предплечью, большому пальцу стопы, тылу стопы, внутренней лодыжке, голени и колену. Пациент должен был различать температуры холодной металлической и теплой резиновой частей. Порог температурной чувствительности определялся как уровень, при котором пациент ощущает разницу температур. Например, если пациент чувствовал холод и тепло на уровне колен, это указывало на снижение температурной чувствительности ниже этого уровня.

д) Оценка вибрационной чувствительности.

Оценивалась на костных выступах верхних и нижних конечностей (1 палец и лодыжка), при использовании камертона 128 Гц.

## 2. Оценка трофической сферы

При визуальном осмотре кожи фиксировалось наличие акроцианоза, сухость, гипергидроз, отеков, гипотрофии. Для удобства оценка проводилась в баллах.

<b>0</b>	баллов – норма
<b>1</b>	балл – снижена
<b>2</b>	балла – отсутствует

## 3. Оценка двигательной сферы

СХР с верхних и нижних конечностей оценивались для удобства в балльной системе: норма-0 баллов, снижение-1 балл, отсутствует-2 балла, в описательной части фиксировалось наличие повышения или клонусов.

### **Оценка с использованием неврологических шкал**

Для объективизации неврологических симптомов и определения корреляций использовались неврологические шкалы.

1. Исследование мышечной силы по шкале MRC (Medical Research Council Scale) проводилось у всех пациентов [1] (0 баллов – парез; 5 баллов – норма) (Приложение А).
2. Для оценки степени выраженности ХИПН использовалась шкала нейропатического дисфункционального счета NDS (Neuropathy Disability Score) основанная на количественной оценке нарушений всех видов чувствительности в баллах от 0 до 5 и состояния рефлексов (Приложение Б).
3. Визуальная аналоговая шкала ВАШ (Visual Analogue Scale, VAS) использовалась для оценки боли в сантиметрах (Приложение В).
4. Для оценки нейропатической боли использовалась шкала DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions) (Приложение Г).
5. Опросник качества жизни Европейской организации по исследованию лечения рака (EORTC- European Organization for Research and Treatment of Cancer) - двадцатипозиционная шкала ХИПН (QLQ- CIPN20- Quality of Life-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Questionnaire) (Приложение Д).
6. Оценка степени тяжести нейротоксичности при помощи шкалы National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) 2017года (Приложение Е).
7. Оценка поражения тонких волокон при помощи опросника Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire (SFN-SIQ) (Приложение Ж).

### **Оценка психоэмоциональной и когнитивной сферы**

Оценка психоэмоциональной и когнитивной сферы пациента проводилась при помощи шкал и опросников у всех пациентов, включенных в исследование.

1. Оценка астении при помощи шкалы астении MFI-20 и выделение групп с пониженной активностью, снижением мотивации, физической астенией и психической астенией (Приложение И).
2. Оценка когнитивной сферы с помощью теста MoCa (Приложение К).
3. Для оценки ангедонии использовалась Шкала Снайта-Гамильтона SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale) это широкий спектр нарушений гедонической функции, включая снижение мотивации или способности испытывать удовольствие (Приложение Л).
4. Оценка депрессии и тревоги проведена с использованием шкалы Гамильтона (Приложение М, Н).

### **2.2.2. Нейрофизиологические методы исследования**

ЭМГ исследование было проведено всем больным до и после ХТ. Нейрофизиологическое исследование проводилось с применением электромиографа Dantec Keypoint (Medtronic, США) в соответствии с общепринятой методикой (Stålberg 2019) [201]. В рамках данного исследования были проанализированы 6 нервов верхних конечностей (моторные волокна локтевого и срединного нервов, а также сенсорные волокна локтевого, срединного и лучевого нервов) и 6 нервов нижних конечностей (моторные волокна большеберцового и глубокого малоберцового нервов, а также сенсорные волокна икроножного и поверхностного малоберцового нервов). Кроме того, рассчитывался индекс SRAR (отношение сенсорных волокон малоберцового к радиальному нерву) [208]. Регистрация ответов проводилась с соблюдением температурного режима (уровень лучезапястного сустава  $\leq 33^\circ$ , уровень голеностопного сустава  $\leq 30^\circ$ ) для минимизации вероятности ложноположительных результатов.

Оценивались следующие электрофизиологические параметры:

1. ДЛМ- дистальная латентность М-волны (мс);
2. М-волна- амплитуда негативной фазы с дистальной мышцы (мВ);
3. СПМ-скорость проведения по двигательным волокнам (м/с) n. medianus на двух уровнях (предплечье, плечо), n. ulnaris – на трех уровнях (предплечье, локоть, плечо), n. peroneus profundus – на трех уровнях (голень, ниже головки малоберцовой кости и выше головки), n. tibialis – на уровне голени;
4. МЛ- минимальная латентность F-волны (мс);
5. ПД-сенсорного нерва -амплитуда негативной фазы (мкВ);
6. СПс-скорость проведения по сенсорным волокнам (м/с) n. medianus, n. ulnaris, n. radialis на уровне кисти, n. peroneus superficialis и n. suralis -на уровне нижней трети голени.

Полученный данные ЭМГ-исследования сравнивались с нормативными значениями, рекомендованными D. Preston и B. Shapiro (2020) [168].

### **2.2.3. Биопсия кожи с подсчетом интраэпидермальных нервных волокон**

Биопсию кожи проводили до и после ХТ пациентам, дающим согласие на манипуляцию, включенным в исследование. После предварительной асептической обработки спиртовым раствором хлоргексидина 0,5% и обезболиванием 1% лидокаином при помощи деромо-панча, осуществляли забор 3 мм кожи на 10 см выше латеральной лодыжки в дистальной части голени. Биопсийный материал фиксировали в свежеприготовленном 2% растворе параформальдегид-лизин-периодата (PLP) помещенный в эппендорф (Рисунок 3).



Рисунок 3 - А) Биопсия кожи голени при помощи 3мм панча; Б) биоптата кожи в эппендорфе со свежеприготовленным 2% растворе параформальдегид-лизин-периодата (PLP)

В тот же день его транспортировали в лабораторию синтетической биологии, Образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» (МЕДБИО) БФУ им. И. Канта.

«Протокол иммуногистохимии светлого поля и количественное определение линейной плотности ИЭНВ в трех срезах толщиной 50 мкм (Приложение II) проводился в соответствии с опубликованными рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ/общества периферических нервов EFNS/PNS по использованию биопсии кожи в диагностике нейропатии тонких волокон [88]. Биопсийный материал хранился в 2% растворе параформальдегид-лизин-периодата (PLP) при комнатной температуре в течение 48 ч, после чего заменяли на раствор 30% сахарозы, в котором материал хранили при 4°C до момента приготовления срезов. Срезы толщиной 50 мкм получали с помощью криостата KEDEE (KEDEE, Китай), погружая биопсийный материал в криосреду Sakura TissueTEK O.C.T. Compound (Sakura, Япония). Полученные срезы раскладывали серийно в 12-луночные планшеты с натрий-фосфатным буфером (PBS) и хранили при 4°C. Для иммуногистохимического окрашивания использовали 1 и 3 серию из каждого образца (6 лунок со срезами), для этого все

срезы перемещали в новый планшет, заменяли раствор на 5% бычий сывороточный альбумин (BSA) на PBS с добавлением ТритонХ-100 - 0.03% и оставляли инкубироваться на ночь на шейкере при 4°C. Затем 5% сменяли на 1% BSA, добавляли антитела к аксональному маркеру PGP9,5 (белковый продукт гена 9,5 или убиквитин С-терминальная гидролаза) (Rabbit anti-PGP9.5; lot: L1123S; Cusabio CSB-PA869556; 1:1000) и оставляли инкубироваться на шейкере при 4°C в течение 72 ч. После инкубации с первичными антителами, раствор меняли на PBS и промывали все срезы 3 раза по 15 мин на шейкере, после чего добавляли вторичные антитела (Goat anti-Rabbit-Cy3; lot: L0117G; Cusabio CSB-PA956124GAD1Rb; 1:1000) и оставляли инкубировать на ночь на шейкере при 4°C. После инкубации со вторичными антителами, раствор меняли на PBS, промывали все срезы 3 раза по 15 мин на шейкере, и монтировали на стекла с использованием среды на основе поливинилового спирта и глицерина. Подсохшие препараты анализировали под лазерным сканирующим конфокальным микроскопом LSM 700 (Zeiss, Германия) с использованием диодного лазера с длиной волны 543 нм» [8].

«Подсчет количества PGP9,5+ волокон и определения длинны эпидермиса до и после ХТ проводили при сканировании трех срезов от каждого образца с помощью программного обеспечения ZEN lite (ZEISS, Германия). На срезе подсчитывали количество одиночных PGP9,5+ волокон, пересекающих дермо-эпидермальное соединение, вторичное ветвление исключалось из подсчета. Также исключали области, содержащие волосяные фолликулы и потовые протоки. После определения длины эпидермиса на участке, в котором подсчитывали количество PGP9,5+ волокон, определяли соотношение количества PGP9,5+ волокон к длине секции (количество нервных волокон/мм)» [8].

## 2.2.4. Лабораторные иммунологические методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился забор крови до ХТ и после, не менее 12 мл крови вакутейнеры с активатором свертывания диоксидом кремния ( $\text{SiO}_2$ ) и сепарирующим гелем. Кровь была центрифугирована при 1000 об/мин в течение 20 минут. Полученные аликвоты сыворотки были распределены по 8 криопробиркам типа Эппендорф с закручивающимися крышками, объемом не менее 250 мкл, для длительного хранения при низкой температуре на уровне  $-80$  градусов (Рисунок 4).

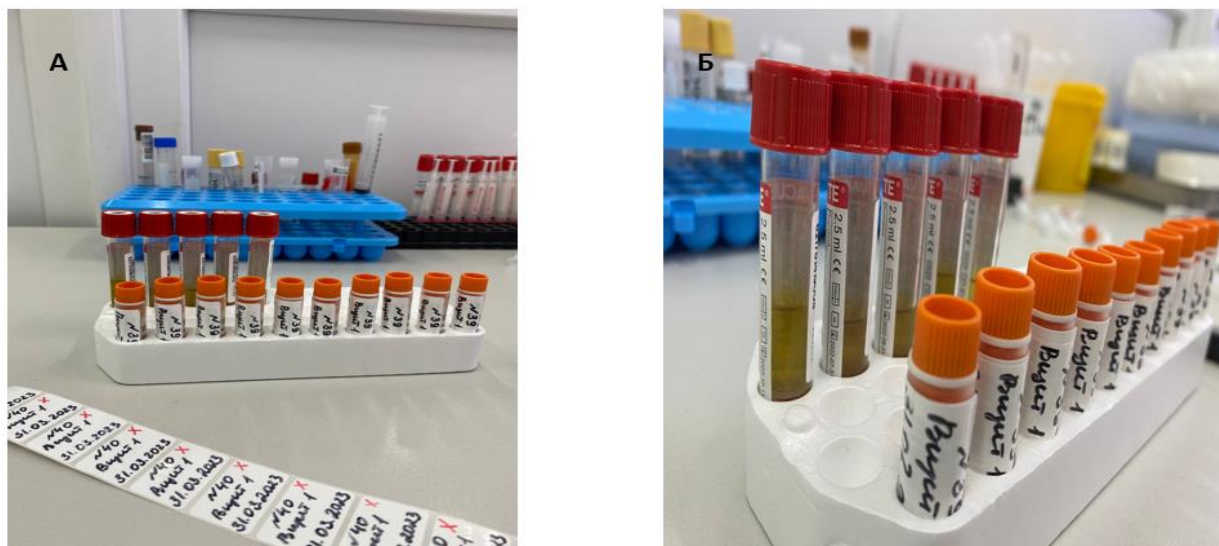


Рисунок 4 - А, Б Образцы сыворотки крови пациентов в эппендорфах

Полученный биологический материал транспортировался в термоконтейнерах с соблюдением температурного режима для дальнейшего проведения иммуноферментного анализа (ИФА) в центре иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им И. Канта.

«Оценку уровня витаминов группы В: В1, В6, В9, активной формы витамина В12\*-холотранскоболамина (Холо-ТК) и гомоцистеина,

нейрофиламента и периферина проводили в свежемороженой плазме с помощью метода ИФА (твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод, ELISA) с использованием тест-систем (фирмы «CloudClone», «ABclonal», «FineTest», Китай) на микропланшетном фотометре анализаторе Bio-Rad 680 (фирма Bio-Rad, Laboratories, Inc, США) при длине волны 450 нм» [2] (Рисунок 5)



Рисунок 5 - А) методика ИФА ELISA с набором фирмы FineTest для определения витамина В9; Б) методика ИФА ELISA с набором фирмы FineTest для определения гомоцистеина

Полученные данные пересчитывались по кривой 4PL, в специальной программе, которая с учетом полученной кривой (разведения стандартов): оптической плотности и концентраций стандартов по формуле пересчитывает данные по известной оптической плотности образцов и выдает результат в указанных единицах. Для исключения ложных результатов некоторые образцы были поставлены в дублях.

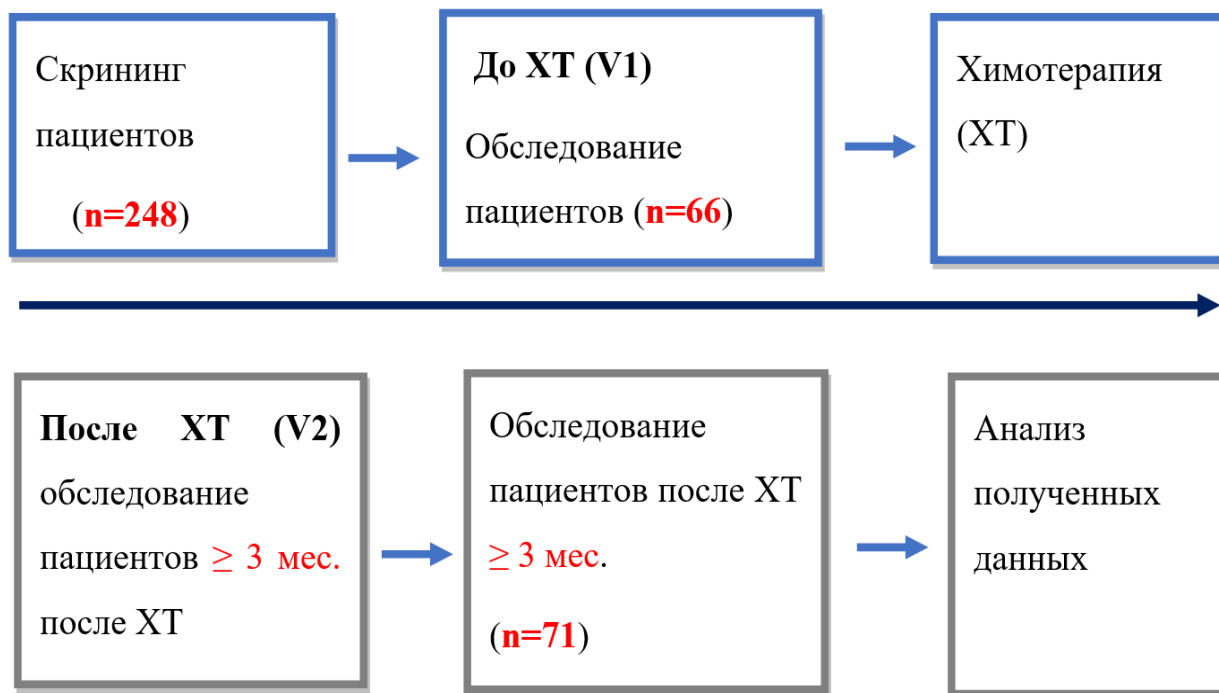
### 2.3. Дизайн исследования

Проспективное когортное исследование с множественным сравнением заранее выбранных критериев у пациентов с подтвержденным солидным ЗНО до и после химиотерапии. Поддержание данной работы осуществлялось из средств программы стратегического академического лидерства "Приоритет 2030" БФУ им. И.Канта.

Объем обследования пациентов на двух визитах (V1, V2) был идентичным. Второй визит состоялся не ранее чем через 3 месяца после применения цитотоксической ХТ (Рисунок 6).

#### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

##### I.



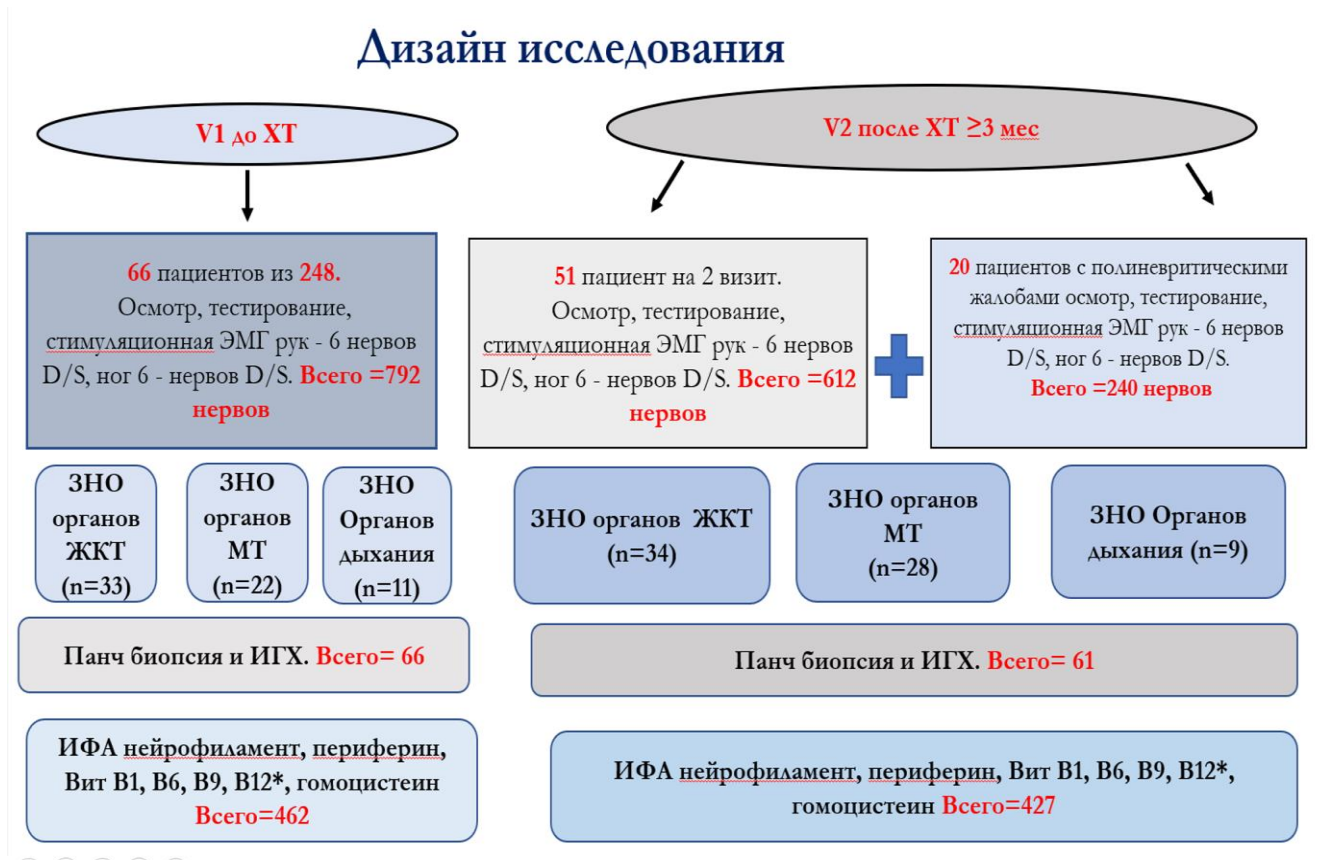


Рисунок 6- Дизайн исследования I, II

## 2.4. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ осуществлялся с использованием специализированного программного обеспечения: StatTech версии 4.2.8 (ООО «Статтех», Россия) и GraphPad Prism версии 8.0.1 (Insightful Science, США).

Оценка распределения количественных переменных проводилась с применением критерия Шапиро–Уилка при объеме выборки до 50 наблюдений и критерия Колмогорова–Смирнова — при числе наблюдений свыше 50. В случае подтверждения нормальности распределения количественные данные описывались с указанием среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и

95% доверительного интервала (ДИ). При отсутствии нормального распределения данные характеризовались медианой (Me) и межквартильным размахом (Q1–Q3).

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных (в процентах) значений. Для оценки 95% доверительных интервалов долей использовался метод Клоппера–Пирсона.

Сравнение двух независимых выборок по количественным признакам, имеющим нормальное распределение и равные дисперсии, проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. При отклонении распределения от нормального применялся U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения связанных выборок при ненормальном распределении использовался критерий Уилкоксона.

Сравнение бинарных переменных в связанных выборках выполнялось с помощью теста Макнемара, а при наличии более двух зависимых совокупностей — с использованием Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с применением теста Макнемара с поправкой Холма.

Сравнение трех и более групп по количественным признакам при нормальном распределении осуществлялось методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). В случае равенства дисперсий апостериорные сравнения проводились с использованием критерия Тьюки, при их неравенстве — с применением критерия Геймса–Хауэлла.

При отсутствии нормального распределения количественных данных анализ различий между тремя и более группами выполнялся с использованием критерия Краскела–Уоллиса, с последующими апостериорными сравнениями по критерию Данна с поправкой Холма.

Для анализа процентных соотношений в  $2 \times 2$  таблицах сопряженности при ожидаемых значениях менее 10 применялся точный критерий Фишера.

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Спирмена при ненормальном распределении признаков и коэффициента Пирсона — при подтвержденной нормальности распределений.

Построение прогностических моделей зависимости количественных переменных от факторов осуществлялось с использованием метода линейной регрессии.

Диагностическая значимость количественных признаков оценивалась методом анализа характеристических кривых (ROC-анализ). Оптимальное пороговое значение (cut-off) определялось по максимальному значению индекса Юдена.

Статистически значимыми считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ . В таблицах и на графических изображениях уровень значимости обозначался следующим образом: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,0001$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Общая характеристика пациентов

Из **248** осмотренных нами пациентов с солидными злокачественными опухолями, в исследование вошло **86** (35%) пациентов, отобранных в соответствии с критериями включения и невключения. На первый визит пришло 66 больных, на второй визит 71, при этом акцент был сделан на устранение факторов риска развития ПНП.

На момент первого визита средний возраст пациентов составил  $58,6 \pm 10,5$  лет (25–70 лет), из них лица– старше 60 лет (пожилой возраст) было  $n=40$  (61%); женщин  $n=40$  (61%), мужчин  $n=26$  (39%). Медиана (Me) длительности болезни до включения в исследование составляла 2,0 месяца, нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3) 1,00–4,00 соответственно

В группу пациентов до применения ХТ вошло 33 пациента со ЗНО органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 22 пациента со ЗНО органов малого таза (МТ) и 11 пациентов со ЗНО органов дыхания (ОД), распределенных по гендерному признаку и онкологической стадии заболевания (Таблицы 2, 3).

Таблица 2 - Общая характеристика пациентов до получения ХТ в зависимости от пола, локализации ЗНО

Показатели	Категории	Средний возраст	Пол		P*
			Ж n=40 (100%)	М n=26 (100%)	
Локализация ЗНО	ЖКТ (n=33)	60,7±9,4	17 (42,5%)	16 (61,5%)	< 0,001
	ОД (n=11)	59,5±7,0	3 (7,5%)	8 (30,8%)	
	МТ (n=22)	54,9±12,8	20 (50,0%)	2 (7,7%)	

\*Примечание: использование критерия хи-квадрат Пирсона

Таблица 3 - Общая характеристика пациентов до получения ХТ в зависимости от локализации и стадии ЗНО

Признак	ЗНО органов ЖКТ (n=33) 100%	ЗНО органов МТ (n=22)100%	ЗНО ОД (n=11)100%
1 стадия рака n (%)	0 (0%)	5(23%)	1(9%)
2 стадия рака n (%)	4(12%)	3(14%)	0(0%)
3 стадия рака n (%)	<b>16 (48%)</b>	<b>11(50%)</b>	<b>7 (64%)</b>
4 стадия рака n (%)	<b>13 (40%)</b>	<b>3 (14%)</b>	<b>3 (27%)</b>

Как видно из представленных таблиц равное соотношение между полами наблюдалось в группе со ЗНО органов ЖКТ. В группе со ЗНО ОД преобладали мужчины, а в группе со ЗНО органов МТ преобладали женщины ( $p < 0,001$ ).

При оценке стадий ЗНО по классификации TNM, в зависимости от локализации преобладала 3 и 4 стадия онкологического процесса во всех группах. С 1 стадией рака наибольшее количество пациентов было в группе со ЗНО органов МТ и не было в группе со ЗНО ЖКТ. Наименьшее число пациентов с 4 стадией встречалось в группе со ЗНО органов МТ.

Нами также было проанализировано распределение пациентов по возрасту согласно классификации ВОЗ в зависимости от локализации рака (Таблица 4).

Таблица 4 - Распределение пациентов по возрасту от локализации ЗНО

Возраст	Локализация ЗНО		
	ЖКТ (n=33)100%	МТ (n=22)100%	ОД (n=11)100%
Молодой (25–44)	4(12%)	4( <b>18%</b> )	0(0%)
Средний (45–59)	7(21%)	8(36%)	3(27%)
Пожилкой (60–75)	<b>22(67%)</b>	10(45%)	<b>8(72%)</b>

По полученным данным во всех группах преобладали пожилые пациенты 61% от общего числа, наибольшее количество молодых пациентов в процентном соотношении мы наблюдали в группе со ЗНО органов МТ.

Таким образом полученные данные свидетельствуют о более тяжелой степени выраженности онкологического процесса в основном у пациентов со ЗНО органов ЖКТ и органов дыхания с преобладанием в данной группа пожилых пациентов, более молодой контингент превалировал в группе ЗНО органов МТ.

Второй визит осуществлен через  $4,5 \pm 1,02$  месяцев после первого и среднее количество курсов ХТ составило  $5,2 \pm 1,5$ . В результате наблюдения за пациентами из исследования выбыло 15 человек: из них 13 пациентов со смертельным исходом (смертность составила 19,7% в первые 3 месяца наблюдения), 1 пациент, вследствие замены цитотоксической ХТ на таргетную и 1 пациент отказался от участия. Успешно завершили исследование 51 пациент: со ЗНО органов ЖКТ - 23 больных, со ЗНО органов МТ- 22 больных, со ЗНО органов дыхания - 6 больных. Дополнительно набрана группа 20 пациентов с клиническими проявлениями ХИПН после применения ХТ: со ЗНО органов ЖКТ - 11 больных, со ЗНО органов МТ - 6 больных, со ЗНО органов дыхания - 3 больных (Таблица 5).

Таблица 5 - Общая характеристика пациентов после получения ХТ в зависимости от пола, локализации ЗНО

Показатели	Категории	Пол		P*
		Ж n= 49(100%)	М n=22(100%)	
Локализация ЗНО после ХТ, n (%)	ЖКТ	20 (40,8%)	14 (63,6%)	<b>0,003</b>
	ОД	3 (6,1%)	<b>6 (27,3%)</b>	
	МТ	<b>26 (53,1%)</b>	2 (9,1%)	
*Примечание: использование критерия хи-квадрат Пирсона				

Таким образом после выбывания из исследования пациентов, гендерное распределение в зависимости от локализации сохранялось. Все пациенты получили лечение, согласно предусмотренным протоколам патогенетической терапии ЗНО, применяемых в РФ Схемы терапии представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Схемы терапии в зависимости от локализации ЗНО

Схемы применяемой терапии	n=71 (100%)	Локализация
CAPOX(XELOX) (Оксалиплатин+Капецитабин)	17 (23,6)	ЖКТ
FLOT (Оксалиплатин+Доцетаксел+Кальция фолинат+Фторурацил)	6 (8,3)	ЖКТ
FOLFOX (Оксалиплатин+Кальция фолинат+Фторурацил)	11 (15,3)	ЖКТ
Гемцитабин+Цисплатин	1 (1,4)	МТ
Доксарубуцин+Цисплатин/ Доксарубуцин+Карбоплатин	1 (1,4)	МТ
Доцетаксел	1 (1,4)	МТ
Карбоплатин/Цисплатин+Доцетаксел	5 (7,1)	МТ
Карбоплатин/Цисплатин+Паклитаксел/ Этопозид	5 (7,1)	ОД
Карбоплатин+Доцетаксел	3 (4,2)	МТ
Карбоплатин+Паклитаксел	17 (23,6)	ОД, МТ
Карбоплатин/Цисплатин +Паклитаксел	3 (4,2)	МТ
Этопозид+Цисплатин/Доцетаксел/Паклитаксел+Карбоплатин/ Паклитаксел+Этопозид/Доцетаксел	1 (1,4)	ОД

Как мы видим, наиболее часто использовались препараты с нейротоксическим эффектом из группы платины и таксанов.

Так при поражении органов желудочно-кишечного тракта превалировал наиболее нейротоксичный препарат платины - оксалиплатин, а органов малого таза и органов дыхания превалировала группа таксанов (паклитаксел/доцетаксел) и этопозид в сочетании с менее токсичными препаратами платины (карбоплатин/цисплатин).

В группе с заболеваниями ЖКТ использовали схемы: *CAPOX* средняя курсовая доза оксалиплатина составила 1113 мг, *FOLFOX*- 959 мг соответственно, *FLOT*- 755 мг соответственно. В группе с заболеваниями органов МТ средняя курсовая доза препаратов: паклитаксела-1702 мг, доцетаксела-659 мг, карбоплатина-3142 мг, цисплатин-216 мг. В группе с заболеваниями ОД средняя курсовая доза препаратов составила: карбоплатин- 3139 мг, цисплатин-455 мг, паклитаксел- 1533 мг, доцетаксел- 1350 мг, этопозид- 2303 мг.

Таким образом мы использовали разделение пациентов на группы в зависимости от локализации злокачественных новообразований, основываясь на полученных данных об используемом нейротоксическом препарате.

### **3.2. Клиническая картина химиоиндуцированной полинейропатии**

Клиническая картина у наших пациентов была представлена угнетением глубоких сухожильных рефлексов с нижних (НК) (n=61, 86%) и верхних конечностей (ВК) (n = 50, 70%) и сенсорным дефицитом, субъективно оцениваемый пациентами в 100% случаев. При неврологическом тестировании изменения в основном касались сенсорной сферы (n=61, 86%). Слабость развивалась у нескольких больных с локализацией в дистальных мышцах ног, преимущественно в разгибателях стопы, максимально до 3 б n =5 (7%) на фоне приема доцетаксела и карбоплатина.

#### **Анализ жалоб**

Сенсорные жалобы разной модальности: такие как жжение, онемение, покалывание, ощущение холода и наличие крампи, изначально оценивались без

разделения на группы по ЗНО. В итоге мы получили достоверные изменения по категориям жалоб ( $p < 0,001$ ) после применения ХТ.

С целью определения различий между жалобами в зависимости от полученной терапии, мы провели данный анализ разделив пациентов на группы в зависимости от локализации ЗНО и получили статистически значимые изменения в категориях ощущения холода у пациентов в группе ЖКТ/МТ и ЖКТ/ОД после ХТ ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,020$ ) соответственно и покальвания ЖКТ/МТ ( $p = 0,030$ ) (Рисунок 7).

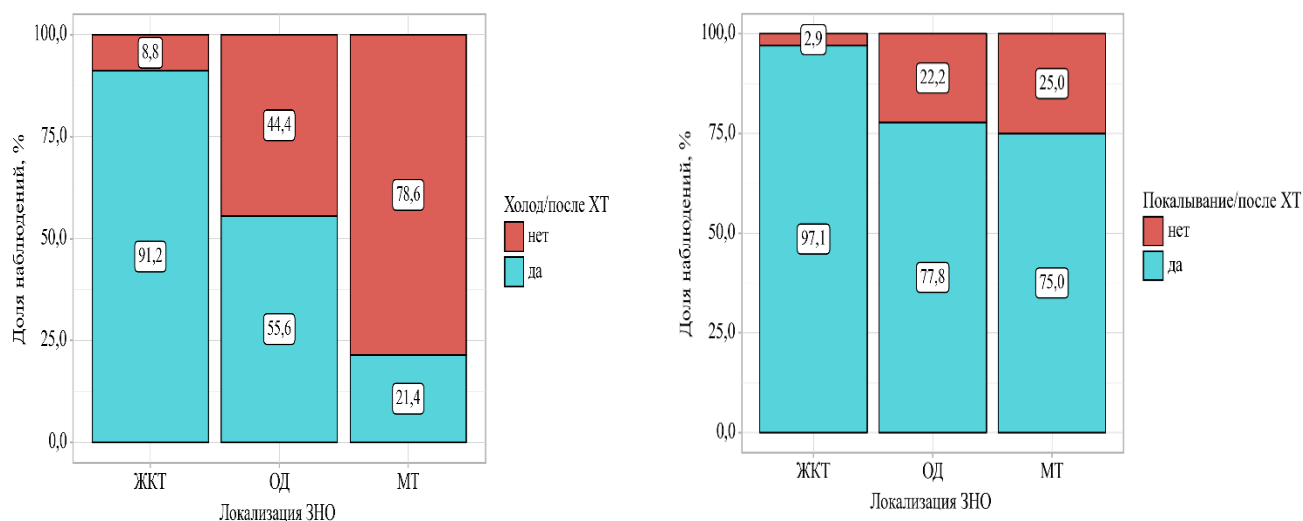


Рисунок 7 - Анализ жалоб после применения ХТ в зависимости от локализации ЗНО с использованием метода: Хи-квадрат Пирсона

Пациенты со злокачественными новообразованиями органов ЖКТ, получающие оксалиплатин, преимущественно жаловались на холодовую аллодинию и покальвание. Они чаще всего  $n=31$  ощущали холод в конечностях (91%), из них более выраженные симптомы были в руках (32%), на лице (48%), а также редко отмечали спазм гортани при контакте с холодом (5%). Мы также наблюдали жалобы на холодовую аллодинию в конечностях, без участия лица у пациентов со ЗНО органов МТ (8,5%) и ОД (7%) при использовании схем с карбоплатином. Симптомы обычно начинались после второго или третьего

цикла лечения и в среднем длились 7 дней. Таким образом, холодовая аллодиния и покалывание наиболее выражены при использовании препаратов платины, особенно оксалиплатина.

### Анализ трофической сферы

Мы провели анализ трофических изменений (акроцианоз, гипергидроз, мраморность, сухость кожи, отечность) у пациентов до и после химиотерапии, а также оценили наличие ладонно-подошвенного синдрома. В результате исследования мы обнаружили, что значимые различия после химиотерапии ( $p = 0,014$ ) были выявлены только в группе пациентов с отечностью (Таблица 7).

Таблица 7 - Динамика отеков до и после химиотерапии

Отечность	Этапы наблюдения		$\chi^2$	P*
	До ХТ n=51 (100%)	После ХТ n=51 (100%)		
Нет	50 (98,0)	44 (86,3)	6	0,014
Есть	1 (2,0)	7 (13,7)		
*Примечание: использование теста Макнемара				

Следовательно, оценка наличия отеков является важной частью общего обследования. Кроме отеков у наших пациентов только у 8 (12%) был зарегистрирован ладонно-подошвенный синдром, из которых 6 имели злокачественные новообразования органов ЖКТ, а 2 - органов дыхательной системы (Рисунок 8).



Рисунок 8 - Ладонно-подошвенный синдром у пациента с ХИПН на фоне применения схемы терапии (CAPOX)

Он относится к кожным нежелательным явлениям, и характеризуется эритемой, дизестезией, болью, растрескиванием и шелушением на ладонях и подошвах.

### **Анализ неврологического статуса**

В результате оценки моторной и сенсорной сферы, двигательный дефицит обнаружен у 5 (7%) пациентов, тогда как чувствительные нарушения разной модальности встречались у 62 (87%) пациентов. Это указывает на то, что сенсорная сфера более подвержена повреждению у онкологических больных в условиях нейротоксической химиотерапии.

Мы провели оценку модальностей поверхностной и глубокой чувствительности до/после ХТ (Таблицы 8, 9).

Таблица 8 - Сравнительный анализ поверхностной чувствительности до/после химиотерапии

Вид	Изменения	Этапы наблюдения				Q	P*
		До ХТ n=51 (100%)		После ХТ n=51 (100%)			
		ВК	НК	ВК	НК		
Болевая	нет	49 (96,1)	49 (96,1)	44 (86,3)	29 (56,9)	39,815	<0,001
	есть	2 (3,9)	2 (3,9)	7 (13,7)	22 (43,1)		
Тактильная	нет	48 (94,1)	46 (90,2)	42 (82,4)	24 (47,1)	41,538	<0,001
	есть	3 (5,9)	5 (9,8)	9 (17,6)	27 (52,9)		
Температурная	нет	51 (100,0)	48 (94,1)	50 (98,0)	29 (56,9)	52,703	<0,001
	есть	0 (0,0)	3 (5,9)	1 (2,0)	22 (43,1)		

\*Примечание: используемый метод Q-критерий Кохрена  
Сокращение: ВК-верхние конечности, НК-нижние конечности, ХТ-химиотерапия

Как видно из представленных данных мы вывели несколько пациентов со снижением поверхностной чувствительности до ХТ. Мы думаем, что скорее всего это обусловлено субъективизацией личных ощущений, а также состоянием психоэмоциональной сферы. При сопоставлении результатов анализа поверхностной чувствительности (болевой, тактильной, температурной) до/после ХТ нами обнаружены значимые изменения после лечения как в руках, так и в ногах ( $p < 0,001$ ).

Таблица 9 - Сравнительный анализ глубокой чувствительности до/после химиотерапии

Вид чувствительности	Изменения	Этапы наблюдения				Q	P*
		До ХТ n=51 (100%)		После ХТ n=51 (100%)			
		ВК	НК	ВК	НК		
Вибрационная	Нет	49 (96,1)	34 (66,7)	38 (74,5)	10 (19,6)	69,993	Вибр. руки до ХТ-после ХТ= <b>0,002</b> Вибр. ноги доХТ-после ХТ< <b>0,001</b>
	Есть	2 (3,9)	17 (33,3)	13 (25,5)	41 (80,4)		

Продолжение Таблицы 9

Суставно-Мышечное	Нет	51 (100)	51 (100)	51 (100)	41 (80,4)	30	Суст.-мыш. ноги до ХТ-после ХТ < <b>0,001</b>
	Есть	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (19,6)		
*Примечание: используемый метод: Q-критерий Кохрена Сокращение: ВК -верхние конечности, НК-нижние конечности, ХТ-химиотерапия							

По представленным данным до ХТ мы обнаружили снижение вибрационной чувствительности у 17 пациентов в НК и у 2 в ВК, что также мы объясняем субъективизацией ощущений онкологических больных. А при анализе глубокой чувствительности (вибрационной и суставно-мышечной) мы также выявили значимые изменения при сравнении групп до и после химиотерапии. Однако изменения в ногах оказались более выраженными ( $p < 0,001$ ) по сравнению с руками ( $p = 0,002$ ) при оценке вибрационной чувствительности. При оценке суставно-мышечного чувства изменения были обнаружены только в ногах ( $p < 0,001$ ), в то время как руки оставались интактными.

Таким образом, после применения нейротоксической терапии наиболее заметными стали изменения глубокой чувствительности, а именно вибрационной. Поэтому ее оценка как в руках, так и в ногах является важной частью неврологического осмотра при подозрении на ХИПН.

С учетом того, что полученные изменения болевой и температурной чувствительности указывают на вовлечение тонких волокон, мы провели сравнительную оценку после ХТ в зависимости от расположения ЗНО, чтобы выявить различия между применяемыми препаратами в воздействии на тонкие волокна, оцениваемые клинически (Таблица 10).

Таблица 10 - Оценка температурной и болевой чувствительности в зависимости от локализации ЗНО

Виды чувствительности		Изменение чувствительности	Локализация ЗНО n (%)			P*
			ЖКТ n=34(100%)	ОД n=9(100%)	МТ n=28(100%)	
Болевая	ВК	Нет	26 (76,5%)	7 (77,8%)	23 (82,1%)	0,859
		Есть	8 (23,5%)	2 (22,2%)	5 (17,9%)	
	НК	Нет	18 (52,9%)	5 (55,6%)	15 (53,6%)	0,990
		Есть	16 (47,1%)	4 (44,4%)	13 (46,4%)	
Температурная	ВК	Нет	30 (88,2%)	8 (88,9%)	27 (96,4%)	0,490
		Есть	4 (11,8%)	1 (11,1%)	1 (3,6%)	
	НК	Нет	15 (44,1%)	5 (55,6%)	20 (71,4%)	0,097
		Есть	19 (55,9%)	4 (44,4%)	8 (28,6%)	

\*Примечание: используемый метод Хи-квадрат Пирсона  
Сокращение: ВК -верхние конечности, НК-нижние конечности, ЗНО-злокачественное новообразование, ЖКТ-желудочно-кишечный тракт, МТ-малый таз, ОД-органы дыхания

Мы не обнаружили статистически значимых различий температурной и болевой чувствительности в зависимости от локализации ЗНО и, соответственно, применяемой терапии при клинической оценке поверхностной чувствительности.

Также мы провели анализ изменения глубокой чувствительности после применяемой ХТ в зависимости от локализации ЗНО (Таблица 11).

Таблица 11 - Анализ глубокой чувствительности в зависимости от локализации ЗНО после химиотерапии

Виды чувствительности		Изменение чувствительности	Локализация ЗНО			P*
			ЖКТ n=34(100%)	ОД n=9(100%)	МТ n=28(100%)	
Вибрационная	ВК	Нет	23 (67,6)	6 (66,7)	22 (78,6)	0,594
		Есть	11 (32,4)	3 (33,3)	6 (21,4)	
	НК	Нет	3 (8,8)	1 (11,1)	7 (25,0)	0,200

Продолжение Таблицы 11

		Есть	31 (91,2)	8 (88,9)	21 (75,0)	
Суставно- мышечное	ВК	Нет	34 (100,0)	9 (100,0)	28 (100,0)	-
		Есть	0	0	0	
	НК	Нет	24 (70,6)	6 (66,7)	24 (85,7)	0,297
		Есть	10 (29,4)	3 (33,3)	4 (14,3)	
*Примечание: используемый метод Хи-квадрат Пирсона Сокращение: ВК-верхние конечности, НК-нижние конечности, ЗНО-злокачественное новообразование, ЖКТ-желудочно-кишечный тракт, МТ-малый таз, ОД-органы дыхания						

Мы не обнаружили статистически значимых изменений вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства в зависимости от локализации ЗНО и, соответственно, применяемой терапии при клинической оценке глубокой чувствительности.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать вывод, что результаты клинического осмотра позволяют предположить вовлечение как тонких, так и толстых волокон, независимо от используемых препаратов при различных локализациях солидных опухолей.

Также нами проведен анализ рефлекторной сферы до/после ХТ у пациентов во всех группах ЗНО. В результате были получены статистически значимые различия бицепитального ( $p < 0,005$ ), трицепитального ( $p < 0,05$ ), коленного рефлексов ( $p < 0,001$ ) до/после ХТ вне зависимости от локализации ЗНО. Максимальные изменения были выявлены при оценке карпорадиального и ахилового рефлексов ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 9).

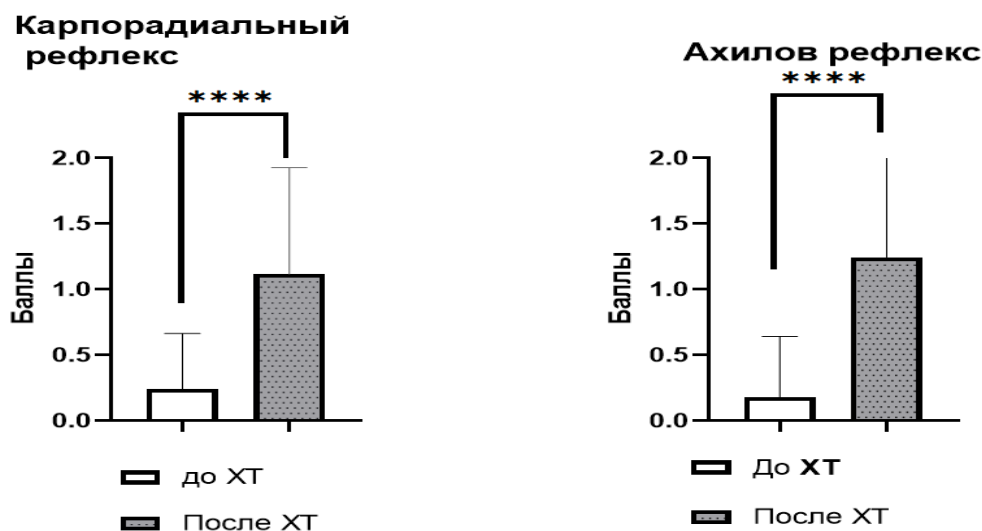


Рисунок 9 - Анализ карпорадиального и ахилового рефлексов до/после химиотерапии (ХТ) р-значение  $**** < 0.0001$ . Используемый статистический метод: критерий Уилкоксона

Таким образом оценка рефлекторной сферы, особенно карпорадиального и ахилового рефлексов становятся неотъемлемой частью неврологического осмотра пациента после ХТ.

### 3.3. Анализ неврологических шкал

Для объективизации симптомов до и после ХТ нами использовались неврологические шкалы. Степень выраженности боли оценивалась по шкале *ВАШ*, а нейропатическая боль по шкале *ND4*. Определение степени нейротоксичности проводилась с использованием шкалы *NCI-CTCAE*. Так как при ХИПН вовлекаются преимущественно сенсорные волокна, степень выраженности нейропатии оценивалась с использованием шкалы *НДС*, а наличие

тонко-волоконной полинейропатии с применением опросника *SFN-SQ*. Мы получили следующие данные (Таблица 12).

Таблица 12 - Данные неврологических шкал до и после химиотерапии

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	min	max
<b>До ХТ</b>				
ВАШ, Me (см)	0,00	0,00 – 3,00	0,00	10,00
DN4, Me (балл)	0,00	0,00 – 0,00	0,00	5,00
NCI-CTCAE, Me (степень)	0,00	0,00 – 0,00	0,00	0,00
SFN-SQ, Me (балл)	4,00	1,00 – 5,00	0,00	14,00
НДС, Me (балл)	1,00	0,00 – 2,50	0,00	9,50
<b>После ХТ</b>				
ВАШ, Me (см)	3,00	2,00 – 5,00	0,00	10,00
DN4, Me (балл)	<b>5,00</b>	3,00 – 6,00	0,00	8,00
NCI-CTCAE, Me (степень)	<b>1,00</b>	1,00 – 2,00	0,00	3,00
SFN-SQ, M ± SD (балл)	<b>9,37 ± 4,89</b>	8,21 – 10,52	0,00	23,00
НДС, M ± SD (балл)	<b>8,59 ± 4,97</b>	7,42 – 9,77	0,00	21,00
Сокращение: ЗНО-злокачественное новообразование, ХТ-химиотерапия, ВАШ-визуально-аналоговая шкала, DN4-Neuropathy Disability Score, NCI-CTCAE- National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, SFN-SQ- Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire, НДС-нейропатический дисфункциональный счет ЖКТ-желудочно-кишечный тракт, ОД- органы дыхания, МТ- малый таз				

Согласно представленным данным, после проведения нейротоксической терапии у пациентов развивалась нейропатическая боль n=50 (70%), что подтверждается шкалой *ND4* (>4 б). Также наблюдаются изменения степени интенсивности боли по шкале *ВАШ* n=56 (78%) и признаки тонковолокной полинейропатии n=49 (69%), согласно опроснику *SFN SIQ* (>6,5 б), что подтверждается наличием нейропатии n=52 (73%) по шкале *НДС* (>5 б).

Мы провели анализ степени выраженности боли до и после химиотерапии по шкале *ВАШ*, которая оценивалась пациентами самостоятельно (Таблица 13).

Таблица 13 - Уровень боли по ВАШ у пациентов до/после химиотерапии

ВАШ	Уровень боли	см	n (%)	95% ДИ	P*
до ХТ	Нестерпимая	10	3 (4,5)	0,9 – 12,7	0,115
	Выраженная	7-9	5 (7,6)	2,5 – 16,8	
	Умеренная	4-6	8 (12,1)	5,4 – 22,5	
	Слабая	1-3	16 (24,2)	14,5 – 36,4	
	Норма	0	<b>34 (51,5)</b>	38,9 – 64,0	
после ХТ	Нестерпимая	10	1 (1,4)	0,0 – 7,6	
	Выраженная	7-9	<b>13 (18,3)</b>	10,1 – 29,3	
	Умеренная	4-6	<b>22 (31,0)</b>	20,5 – 43,1	
	Слабая	1-3	<b>20 (28,2)</b>	18,1 – 40,1	
	Норма	0	<b>15 (21,1)</b>	12,3 – 32,4	

\*Примечание: используемый метод Хи-квадрат Пирсона  
Сокращение: ВАШ-визуально-аналоговая шкала; ЗНО-злокачественное новообразование; ХТ-химиотерапия; ВАШ-визуально-аналоговая шкала

По представленным данным уровень боли по шкале *ВАШ* в процентном соотношении до и после ХТ увеличивается. И степень выраженности боли превалирует у пациентов со ЗНО органов МТ, в 67% выраженная и 65% умеренная. Однако при определении статистической разницы до и после ХТ, мы не получили значимых изменений ( $p = 0,115$ ).

Для определения степени выраженности нейропатической боли в зависимости от локализации опухоли и соответственно используемого препарата, для этого мы провели сравнительную оценку данных параметров (Таблица 14).

Таблица 14 - Оценка степени выраженности нейропатической боли при разной локализации ЗНО после химиотерапии

Степень нейропатической боли (ND4)	Локализация ЗНО n=71(100%)		
	ЖКТ n=34 (48%)	МТ n=28 (39,4%)	ОД n=9 (12,6%)
Отсутствие 0-3б	<b>6 (8,5)</b>	<b>12(16,9)</b>	<b>3(4,2)</b>
Легкая 4-5 б	12(16,9)	11(15,5)	5(7,0)
Умеренная 6-7 б	<b>14 (19,8)</b>	3 (4,2)	0(0)

## Продолжение Таблицы 14

Выраженная 8-10 б	2(2,8)	2(2,8)	1(1,4)
Сокращение: DN4-Neuropathy Disability Score; ЗНО-злокачественное новообразование; ХТ-химиотерапия; ЖКТ-желудочно-кишечный тракт; ОД- органы дыхания; МТ-малый таз			

Согласно полученным данным, нейропатическая боль отсутствовала у 21 пациента (30 %), при этом наибольшее количество таких пациентов было в группе со злокачественными новообразованиями органов МТ (таксаны)- 12 человек (16,9%). Нейропатический болевой синдром по шкале ND4, оцениваемый самим пациентом, наблюдался у 50 пациентов после ХТ, что составило 70 % случаев более 4 баллов, Me=5,00 (3,00–6,00). Наиболее часто встречалась легкая и умеренная степень выраженности боли, максимально представлена в группе ЗНО ЖКТ в процентном соотношении. Жалобы на нейропатическую боль предъявляли, и она была интенсивнее у пациентов с раком ЖКТ (более 4 баллов по шкале ND4 у 93% пациентов с раком ЖКТ и у 35% с раком МТ). А по шкале ВАШ более выражена была боль у пациентов с раком органов МТ максимально до 8 баллов [8].

При проведении анализа зависимости нейропатической боли от локализации ЗНО ( $p=0,633$ ) и пола ( $p = 0,676$ ) мы не получили статистических различий между группами (Таблица 15) (Рисунок 10).

Таблица 15 - Сравнительный анализ нейропатической боли после химиотерапии в зависимости от локализации ЗНО и соответственно используемого препарата

Показатели	Локализация ЗНО			P*
	ЖКТ	ОД	МТ	
DN4 после ХТ (балл), Me (Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> )	6,00 (4,75-6,25)	5,00 (5,00-5,00)	5,00 (4,00-6,25)	0,633
*Примечание: используемый метод Критерий Краскела–Уоллиса Сокращение: ЗНО-злокачественное новообразование; ХТ-химиотерапия; ЖКТ-желудочно-кишечный тракт; ОД- органы дыхания; МТ-малый таз				

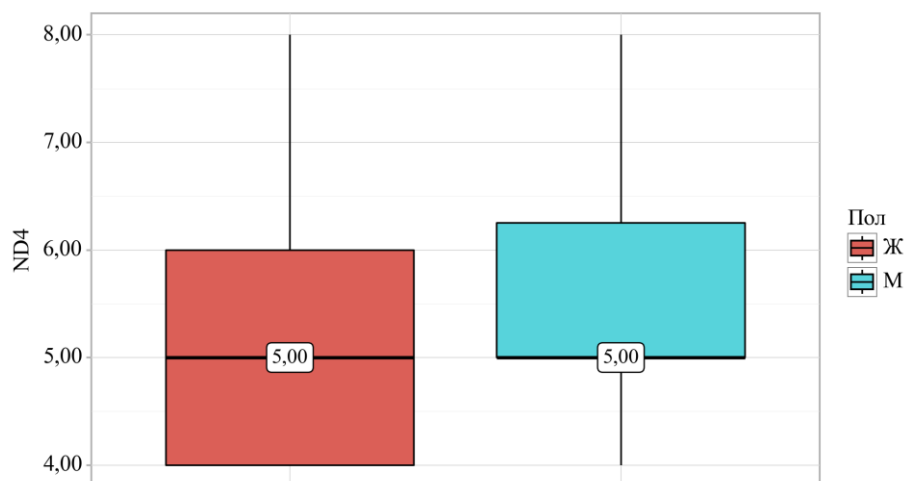


Рисунок 10 - Зависимость нейропатической боли от пола (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)

То есть в нашей выборке наличие нейропатической боли не зависло от пола и локализации ЗНО, соответственно используемого препарата.

Оценка нейротоксичности после применения ХТ проводилась с использованием шкалы *NCI-CTCAE* самим исследователем. Распределение пациентов происходило следующим образом (Таблица 16).

Таблица 16 - Оценка степени тяжести нейротоксичности по шкале NCI-CTCAE в зависимости от локализации ЗНО после химиотерапии

Степень нейротоксичности	Число пациентов после ХТ (n=71, 100%)		
	ЖКТ (n =34)	МТ (n=28)	ОД (n= 9)
	(47.9%)	(39,5%)	(12,6%)
Не было проявлений	<b>2 (2,9)</b>	<b>6 (8,5)</b>	<b>1 (1,4)</b>
1 ст.	16 (22,5)	9 (12,7)	4 (5,6)
2 ст.	16 (22,5)	13 (18,3)	3 (4,2)
3 ст.	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)
4 ст.	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>

Сокращение: ЗНО-злокачественное новообразование; ХТ-химиотерапия; ЖКТ-желудочно-кишечный тракт; ОД- органы дыхания; МТ- малый таз

Из представленных данных видно, что в основном в группах преобладали пациенты с 1-2 степенью тяжести по шкале *NCI-CTCAE*. У 9 пациентов (12,7%) не наблюдалось признаков нейротоксичности, и случаи 4 степени тяжести не были зафиксированы ни у одного из участников. Мы провели анализ степени выраженности ПНП по шкале НДС в зависимости от локализации ЗНО и соответственно применяемой терапии (Таблица 17).

Таблица 17 - Анализ степени выраженности ПНП по шкале НДС и сравнительный анализ в зависимости от локализации ЗНО от локализации ЗНО после химиотерапии

Локализация ЗНО	Степень ПНП по НДС после ХТ n=71 (100%)			P*
	Норма (0-4б) n=19(26,7%)	Умеренная (5-13б) n=41(57,8%)	Выраженная (14-28б) n=11(15,5%)	
ЖКТ (оксалиплатин)	8 (11,3)	<b>18 (25,4)</b>	<b>8 (11,3)</b>	p = 0,124
ОД (таксаны/ платина)	4 (5,6)	3 (4,2)	2 (2,8)	
МТ (таксаны/платина)	7 (9,8)	<b>20 (28,2)</b>	1(1,4)	

\*Примечание: используемый метод Хи-квадрат Пирсона  
Сокращение: ЗНО-злокачественное новообразование; ПНП- полинейропатия; шкала НДС-шкала нейропатического дисфункционального счета; ХТ-химиотерапия; ЖКТ-желудочно-кишечный тракт; ОД, органы дыхания; МТ, малый таз

По представленным данным, в процентном отношении, ПНП по шкале *НДС* отсутствовала у 19 пациентов (26,7%), умеренная степень выраженности ПНП преобладала при ЗНО органов МТ и ЖКТ, выраженная степень превалировала в группе ЖКТ. Это может означать, что более тяжелые полинейропатии по шкале *НДС* возникают при применении химиотерапии с использованием оксалиплатина нежели паклитаксела/доцетаксела в нашей выборке. Однако при проведении сравнения между степенью нейропатии по шкале *НДС* и локализацией ЗНО нам не удалось выявить значимых различий (p = 0,124).

Для выявления пациентов с поражением тонких волокон нами использовался опросник *SFN SIQ* с чувствительностью 86% и специфичностью 70% [216] (Таблица 18).

Таблица 18 - Количество баллов по шкале SFN SIQ в зависимости от локализации ЗНО до/после химиотерапии

SFN-SIQ (норма менее 6,5 б)	Локализация ЗНО		
	ЖКТ	ОД	МТ
до ХТ, Ме [IQR]	4,00 [2,50; 5,00]	3,50[2,25; 4,75]	1,00 [0,00; 4,00]
после ХТ М (SD)	<b>10,06 (4,73)</b>	<b>10,00 (6,86)</b>	<b>8,32 (4,33)</b>

Сокращение: ЗНО-злокачественное новообразование; SFN-SIQ- Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire; ХТ-химиотерапия; ЖКТ-желудочно-кишечный тракт; ОД-органы дыхания; МТ- малый таз

По результатам опросника *SFN SIQ* после применения ХТ вне зависимости от локализации онкологического процесса и применяемой химиотерапии во всех группах были получены изменения, количество баллов выходило за рамки 6,5 баллов. Для оценки вовлечения тонких волокон по шкале SFN SIQ в зависимости от локализации ЗНО до/после ХТ, мы провели сравнительный анализ данных созависимых групп (Таблица 19).

Таблица 19 - Сравнительный анализ показателей опросника SFN SIQ до/после химиотерапии в зависимости от локализации ЗНО

Локализация ЗНО	Опросник SFN-SIQ				P*
	до ХТ		после ХТ		
	Ме	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Ме	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
ЖКТ (окасалиплатин)	4,00	2,50 – 5,00	9,00	6,00 – 13,00	< <b>0,001</b>
ОД (таксаны/ платина)	3,50	2,25 – 4,75	7,00	4,50 – 12,50	0,062
МТ (таксаны/платина)	1,00	0,00 – 4,00	8,00	5,00 – 10,75	< <b>0,001</b>

\*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона  
Сокращение: ЗНО-злокачественное новообразование; SFN-SIQ- Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire; ХТ-химиотерапия; ЖКТ-желудочно-кишечный тракт; ОД- органы дыхания; МТ- малый таз

В результате анализа, нами были выявлены статистически значимые изменения в группе ЖКТ и органов МТ ( $p < 0,001$ ), а в группе ОД не удалось установить изменений ( $p = 0,062$ ).

Таким образом по результатам опросника SFN SIQ тонкие волокна в большей степени вовлекаются в процесс в результате применения нейротоксической ХТ у пациентов со ЗНО органов ЖКТ и МТ (Рисунок 11).

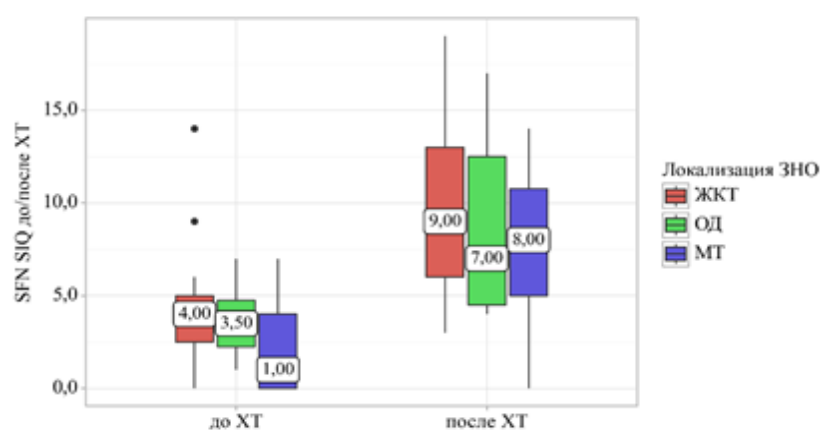


Рисунок 11 - Анализ динамики результатов опросника SFN SIQ до/после химиотерапии в зависимости от локализации ЗНО

Анализ качества жизни пациентов проводился с использованием опросника Европейской организации по исследованию и лечению рака *QLQ-CIPN20* до и после ХТ. Он содержит 20 пунктов и оценивает сенсорные (норма  $\leq 9$  б), моторные (норма  $\leq 8$  б) и вегетативные изменения (норма  $\leq 3$  б) общее количество баллов (норма  $\leq 20$  б). Полученные в результате баллы, выходящие за рамки нормативных значений, предполагают развитие нейропатии (Таблица 20).

Таблица 20 - Данные опросника QLQ-CIPN20 до/после химиотерапии

Опросник QLQ-CIPN20	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	min	max
До ХТ				
Сенсорная	9,00	9,00 – 10,00	9,00	12,00
Моторная	8,00	7,00 – 9,00	7,00	11,00

Продолжение Таблицы 20

Вегетативная	3,00	2,00 – 3,75	2,00	6,00
Общий балл	20,00	19,25 – 21,75	18,00	28,00
<b>После ХТ</b>				
Сенсорная	<b>16,24 ± 4,13</b>	15,26 – 17,22	9,00	26,00
Моторная	<b>9,00</b>	8,00 – 10,00	7,00	16,00
Вегетативная	3,00	3,00 – 4,00	2,00	8,00
Общий балл	<b>29,30 ± 5,98</b>	27,88 – 30,71	18,00	50,00
P*	Сенсорная шкала после ХТ = <b>0,036</b>			
*Примечание: используемый метод критерий Фридмана Сокращение: ЗНО-злокачественное новообразование; опросник QLQ-CIPN20-опросник качества жизни Европейской организации по исследованию лечению рака; ХТ-химиотерапия				

Таким образом после применения нейротоксической терапии в большей степени меняется качество жизни пациента именно за счет сенсорной сферы. Без изменений остается вегетативная сфера и незначительно меняется моторная сфера, что соответствует клиническому паттерну у наших пациентов, где значимые изменения чувствительности выступают на первый план после применения ХТ.

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи НДС и шкалы нейротоксичности (Таблица 21).

Таблица 21 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи НДС и нейротоксичности

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	P	Теснота связи по шкале Чеддока	P*
НДС– Нейротоксичность	<b>0,709</b>	Высокая	<b>&lt; 0,001</b>
* Примечание: с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена Сокращение: НДС-шкала нейропатического дисфункционального счета			

При оценке связи нейротоксичности и НДС была установлена высокой тесноты прямая связь (Рисунок 12).



В результате из 66 (100%) обследованных пациентов до ХТ были выявлены электромиографические признаки туннельной нейропатии в типичных местах компрессии по срединному нерву у 30 (45%) пациентов: из них 16 (54%) пациентов с односторонним туннелем и 14 (46%) пациентов с двусторонним. А также у 12 (18 %) пациентов выявлена туннельная нейропатия локтевого нерва: из них 7 (58%) пациентов с двусторонним туннелем и 5 (42%) пациентов с односторонним туннелем. Также было получено билатеральное снижение амплитуды М-волны по большеберцовому и малоберцовому нервам у трех пациентов с сохранной СПм и сохранными ПД сенсорного нерва со стенозом позвоночного канала. Следовательно мы решили не использовать электрофизиологические данные сенсорных и моторных волокон срединного и локтевого нервов, для оценки и диагностики ХИПН.

По полученным данным амплитуды ПД лучевого и икроножного нервов рассчитывался индекс SRAR билатерально для каждого пациента и выводилось среднее значение.

Электрофизиологические данные обследования до и после ХТ, представлены в таблицах (Таблицы 22, 23). Используемые нормативные значения (D.C. Preston, B.E. Shapiro)

Таблица 22 - Результаты электрофизиологического исследования до химиотерапии

Исследуемый нерв	Показатели	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Норма
<b>n. peroneus profundus(m.EDB)</b>	ДЛ (мс)	3,72	3,43 – 4,29	≤6,5
	Амплитуда дМ-волны (мВ)	3,89 ± 1,63	3,49 – 4,29	≥2,0
	СПм (м/с)	44,88 ± 2,96	44,16 – 45,61	≥44
<b>n. tibialis (m.AH)</b>	ДЛ (мс)	3,63	3,36 – 4,03	≤5,8
	Амплитуда дМ-волны (мВ)	9,88	7,78 – 11,70	≥4,0
	СПм (м/с)	45,32 ± 2,94	44,60 – 46,04	≥44
	МЛ F – волны (мс)	50,70	47,51 – 53,34	≤56
<b>n. medianus (m.APB)</b>	ДЛ (мс)	3,36	3,16 – 3,60	≤4,4
	Амплитуда дМ-волны (мВ)	7,33	6,28 – 8,20	≥4,0
	СПм (м/с)	54,60 ± 2,99	53,87 – 55,34	≥49
<b>n. ulnaris (m.ADM)</b>	ДЛ (мс)	2,60 ± 0,32	2,52 – 2,68	≤3,3
	Амплитуда дМ-волны (мВ)	7,89 ± 1,40	7,55 – 8,24	≥6,0

Продолжение Таблицы 22

	СПм (м/с)	предплечье	$63,13 \pm 5,66$	61,74 – 64,52	$\geq 49$
		локоть	$58,98 \pm 8,0$	56,99 – 60,96	$\geq 49$
<b>n. peroneus superficialis</b>	Амплитуда ПД (мкВ)		8,85	6,85 – 14,05	$\geq 6$
	СПс (м/с)		00	46,80 – 52,20	$\geq 40$
<b>n. suralis</b>	Амплитуда ПД (мкВ)		13,25	9,55 – 19,70	$\geq 6,0$
	СПс (м/с)		$50,34 \pm 5,05$	49,09 – 51,59	$\geq 40$
<b>n. medianus</b>	Амплитуда ПД (мкВ)		$29,87 \pm 15,39$	26,08 – 33,65	$\geq 20,0$
	СПс, (м/с)		52,45	49,19 – 55,58	$\geq 50$
<b>n. ulnaris</b>	Амплитуда ПД (мкВ)		20,55	16,25 – 29,60	$\geq 17$
	СПс, (м/с)		54,00	51,97 – 57,23	$\geq 50$
<b>n. radialis superficialis</b>	Амплитуда ПД (мкВ)		$27,40 \pm 10,08$	24,92 – 29,88	$\geq 15$
	СПс, (м/с)		56,75	54,76 – 60,26	$\geq 50$
<b>Индекс</b>	SRAR (абс)		$0,60 \pm 0,32$	0,52 – 0,68	$\geq 0,21$

Таблица 23 - Результаты электрофизиологического исследования после химиотерапии

Исследуемый нерв	Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Норма	
<b>n. peroneus profundus (m.EDB)</b>	ДЛ (мс)	3,67	3,37 – 4,09	$\leq 6,5$	
	Амплитуда дМ-волны (мВ)	$3,41 \pm 1,58$	3,03 – 3,78	$\geq 2,0$	
	СПм (м/с)	44,65	42,75 – 46,23	$\geq 44$	
<b>n. tibialis (m.AH)</b>	ДЛ (мс)	$3,49 \pm 0,63$	3,34 – 3,64	$\leq 5,8$	
	Амплитуда дМ-волны (мВ)	$9,07 \pm 3,77$	8,17 – 9,96	$\geq 4,0$	
	СПм (м/с)	$45,31 \pm 3,98$	44,37 – 46,25	$\geq 44$	
	МЛ F – волны (мс)	49,40	46,25 – 53,30	$\leq 56$	
<b>n. medianus (m.APB)</b>	ДЛ (мс)	3,27	3,05 – 3,56	$\leq 4,4$	
	Амплитуда дМ-волны (мВ)	$7,47 \pm 1,85$	7,04 – 7,91	$\geq 4,0$	
	СПм (м/с)	54,80	53,30 – 57,28	$\geq 49$	
<b>n. ulnaris (m.ADM)</b>	ДЛ (мс)	$2,46 \pm 0,32$	2,38 – 2,53	$\leq 3,3$	
	Амплитуда дМ-волны (мВ)	7,30	6,65 – 8,22	$\geq 6,0$	
	СПм (м/с)	предплечье	61,90	58,10 – 65,90	$\geq 49$
		локоть	$59,34 \pm 8,43$	57,35 – 61,34	$\geq 49$
<b>n. peroneus superficialis</b>	Амплитуда ПД (мкВ)	<b>3,00</b>	<b>0,00 – 7,15</b>	$\geq 6$	
	СПс (м/с)	43,50	0,00 – 47,23	$\geq 40$	
<b>n. suralis</b>	Амплитуда ПД (мкВ)	7,35	3,67 – 12,48	$\geq 6,0$	
	СПс (м/с)	46,55	44,40 – 48,42	$\geq 40$	
<b>n. medianus</b>	Амплитуда ПД (мкВ)	$20,76 \pm 12,32$	17,84 – 23,67	$\geq 20,0$	
	СПс (м/с)	52,25	48,60 – 55,10	$\geq 50$	
<b>n. ulnaris</b>	Амплитуда ПД (мкВ)	$16,56 \pm 11,86$	13,73 – 19,39	$\geq 17$	

Продолжение Таблицы 23

	СПс (м/с)	53,53	50,96 – 55,24	$\geq 50$
<b>n. radialis superficialis</b>	Амплитуда ПД (мкВ)	$19,87 \pm 8,39$	17,89 – 21,86	$\geq 15$
	СПс (м/с)	55,00	52,95 – 57,65	$\geq 50$
<b>Индекс</b>	SRAR (абс)	$0,43 \pm 0,31$	0,36 – 0,50	$\geq 0,21$
Сокращение: дМ-волна – дистальная моторная волна; ДЛ – дистальная латентность; МЛ – минимальная латентность; СПм – скорость проведения по моторным волокнам; СПс – скорость проведения по сенсорным волокнам; ПД-потенциал действия сенсорного нерва; N – норма; m. APB – короткая мышца, отводящая большой палец; m. ADM – мышца, отводящая мизинец; m. EDB – мышца короткий разгибатель пальцев стопы; m. АН – мышца, отводящая большой палец стопы				

По полученным данным мы наблюдали отсутствие изменений, свидетельствующих о демиелинизации как до, так и после ХТ. При расчете средних значений после применения ХТ за рамки нормативных значений выходил один показатель, это амплитуда ПД поверхностного малоберцового нерва **3,0**. Индекс SRAR до ХТ по нашим данным составил  **$0,60 \pm 0,32$** , после применения ХТ  **$0,43 \pm 0,31$** , Но при оценке амплитуды ПД сенсорных нервов после ХТ, ниже нормативных значений были выявлены у 46 (65%) пациентов по поверхностному малоберцовому нерву, у 29 (41%) по икроножному нерву, у 21 (30%) по лучевому нерву. Индекс SRAR ниже нормы (0,21) отмечался у 15 (21%) пациентов, а ниже (0,4) отмечался у 39 (55%). Учитывая, что амплитуда М-волны малоберцового и большеберцового нервов сохранялась выше нормы, мы не учитывали данные параметры при проведении дальнейшего исследования.

В результате полученных данных, нами было принято, что снижение амплитуды ПДс более 50%, может указывать на значительную потерю аксонов толстых сенсорных волокон. Для этого мы провели попарное сравнение полученных результатов до и после ХТ поверхностного малоберцового, икроножного и лучевого нервов, исключив срединный и локтевой нервы. Было выявлено, что снижение амплитуды ПД более 50% отмечалось у **63%** пациентов по поверхностному малоберцовому нерву, у **41%** пациентов по икроножному нерву и у **18%** по лучевому нерву. То есть наиболее чувствительным нервом к

воздействию ХТ оказался поверхностный малоберцовый и икроножный нервы. Так при проведении попарного сравнения амплитуд ПД нервов (поверхностного малоберцового, икроножного, лучевого) и индекса SRAR до и после ХТ в общей когорте мы получили значимые отклонения по всем показателям ( $p < 0,001$ ).

Так как снижение амплитуды ПДс может свидетельствовать о потере аксонов, что является ключевым аспектом для диагностики и мониторинга различных полинейропатий, мы задались вопросом: есть ли разница между используемой терапией в зависимости от локализации рака? Для этого мы провели попарное сравнение полученных результатов в группах в зависимости от локализации ЗНО, исключив из анализа срединный и локтевой нервы, чтобы избежать ложно положительных результатов (Таблица 24).

Таблица 24 - Анализ связанных между собой показателей потенциала действия сенсорных нервов нижних и верхних конечностей и индекса SRAR до/после применения химиотерапии в зависимости от локализации ЗНО

Исследуемый нерв	Локализация ЗНО	Этапы наблюдения				P*
		До ХТ		После ХТ		
		Амплитуда ПД (мкВ)/абс.				
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
<b>n. peroneus superficialis</b>	ЖКТ	10,22	7,46 – 14,39	3,30	0,00 – 6,67	< <b>0,001</b>
	МТ	10,18	7,85 – 15,39	6,00	0,00 – 8,86	< <b>0,0001</b>
	ОД	7,05	4,00 – 8,64	3,67	0,64 – 5,47	<b>0,043</b>
<b>n. suralis</b>	ЖКТ	14,45	9,60 – 21,45	6,55	3,36 – 11,76	< <b>0,01</b>
	МТ	14,20	10,21 – 21,46	8,57	4,42 – 14,43	< <b>0,001</b>
	ОД	9,85	9,61 – 13,88	6,30	4,78 – 8,24	<b>0,031</b>
<b>n. radialis superficialis</b>	ЖКТ	23,65	20,93 – 30,95	17,85	13,12 – 22,65	< <b>0,001</b>
	МТ	30,55	23,36 – 35,01	24,17	19,34 – 25,49	< <b>0,001</b>
	ОД	22,15	18,26 – 25,32	11,00	6,88 – 17,45	<b>0,031</b>
<b>SRAR</b>	ЖКТ	0,54	0,40 – 0,81	0,29	0,22 – 0,57	<b>0,017</b>
	МТ	0,62	0,38 – 0,80	0,39	0,27 – 0,54	<b>0,001</b>
	ОД	0,47	0,43 – 0,56	0,53	0,37 – 0,78	0,686

\*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона

Сокращение: ЗНО- злокачественное новообразование; ХТ-химиотерапия; ЖКТ-желудочно-кишечный тракт; МТ-малый таз; ОД-органы дыхания; ПД-потенциал действия сенсорного нерва. SRAR-. sural/radial amplitude

В результате во всех группах мы обнаружили статистически значимые различия. Но наибольшие отклонение мы получили по поверхностному малоберцовому нерву у пациентов с использованием нейротоксических препаратов у пациентов со ЗНО органов МТ ( $p < 0,0001$ ) и органов ЖКТ ( $p < 0,001$ ), а по икроножному нерву — со ЗНО органов МТ ( $p < 0,001$ ) и органов ЖКТ ( $p < 0,01$ ), а по лучевому нерву для органов ЖКТ и МТ ( $p < 0,001$ ) соответственно. Анализ индекса SRAR выявил статистически значимые изменения в группе ЗНО органов ЖКТ ( $p = 0,017$ ). А в группе органов МТ изменения оказались более выраженными ( $p = 0,001$ ), в то время как в группе ОД статистически значимых изменений не было обнаружено ( $p = 0,686$ ) (Рисунок 13).

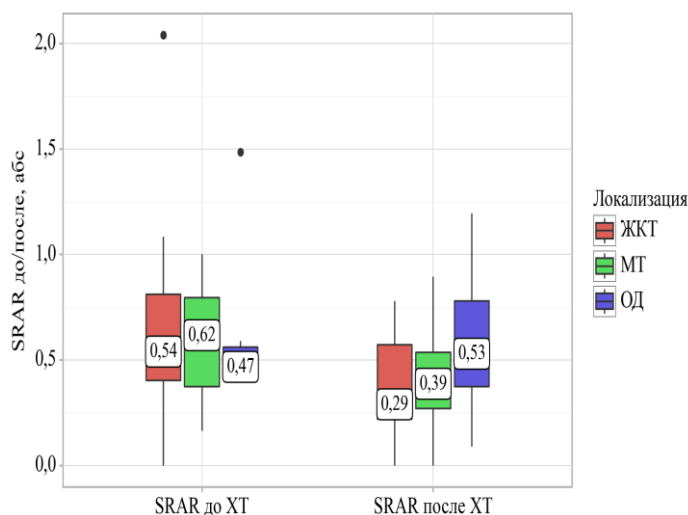


Рисунок 13 - Сравнительный анализ индекса SRAR у пациентов с раком органов МТ, ЖКТ и ОД до и после химиотерапии

Таким образом, результаты электрофизиологического исследования показывают, что после химиотерапии наблюдается более значительное снижение амплитуды ПД и индекса SRAR в группе со ЗНО органов МТ, что может указывать на более выраженное поражение толстых волокон у пациентов, получающих таксаны, по сравнению с группой пациентов со ЗНО органов ЖКТ,

получающими оксалиплатин. И наиболее чувствительным для тестирования оказался поверхностный малоберцовый нерв, что подчеркивает важность его оценки при развитии ХИПН, однако воспроизведение данного нерва имеет некоторые технические сложности и зависит от оператора. Поэтому икроножный и лучевой нервы также могут быть успешно использованы с этой целью.

При анализе зависимости ХИПН от амплитуд ПД нервов и индекса SRAR, мы получили значимые изменения для всех показателей: для поверхностного малоберцового, икроножного нервов, индекса SRAR ( $p < 0,001$ ), лучевого нерва ( $p=0,008$ ) (Рисунок 14).

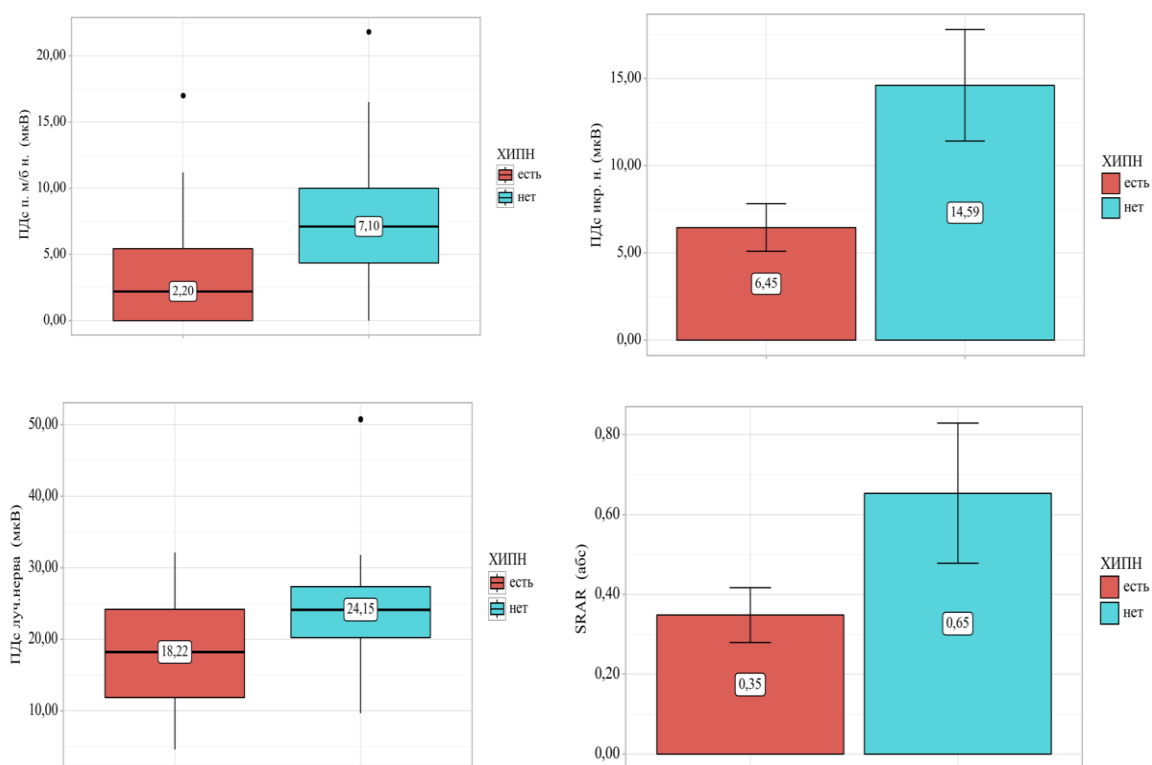


Рисунок 14 - Анализ зависимости ХИПН от амплитуды ПД нервов и SRAR

Мы также задались вопросом о диагностической значимости данных переменных, их чувствительности и специфичности при прогнозировании

развития ХИПН. Для этого мы провели ROC анализ каждого параметра с определением точки cut-off:

1. При оценке амплитуды ПД поверхностного малоберцового нерва (Рисунок15).

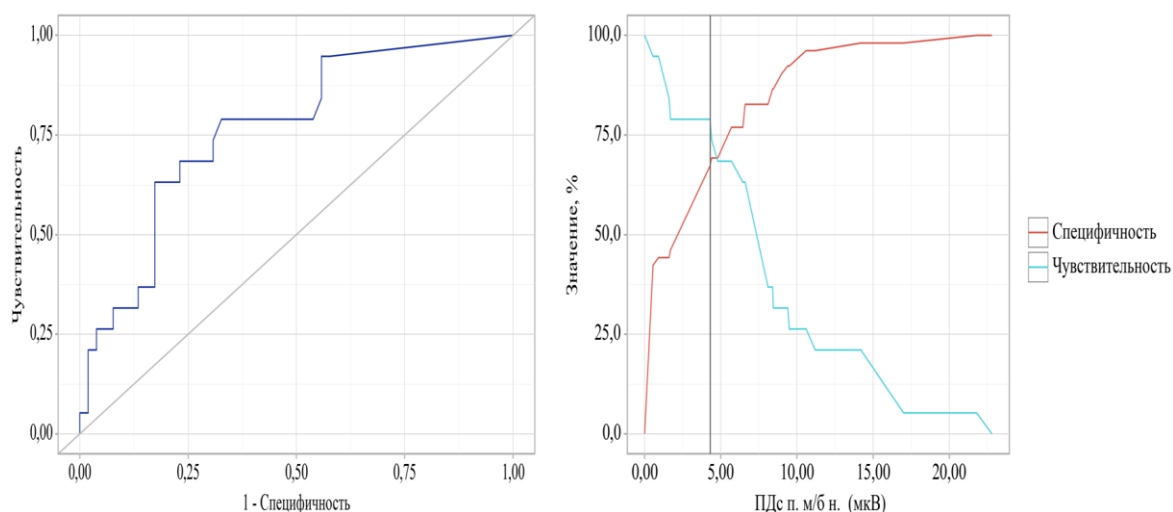


Рисунок 15 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХИПН от ПД п. м/б н. -поверхностного малоберцового нерва и чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений

Площадь под ROC-кривой составила  $0,764 \pm 0,070$  с 95% доверительным интервалом (ДИ): 0,628 – 0,901. Полученная модель продемонстрировала статистическую значимость ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение потенциала действия поверхностного малоберцового нерва после химиотерапии, соответствующее наивысшему значению индекса Юдена, составило 4,3 мкВ. При значениях выше или равных этому порогу не прогнозировалось развитию ХИПН. Чувствительность и специфичность модели составили 78,9% и 67,3% соответственно.

1) При оценке амплитуды ПД икроножного нерва (Рисунок16).

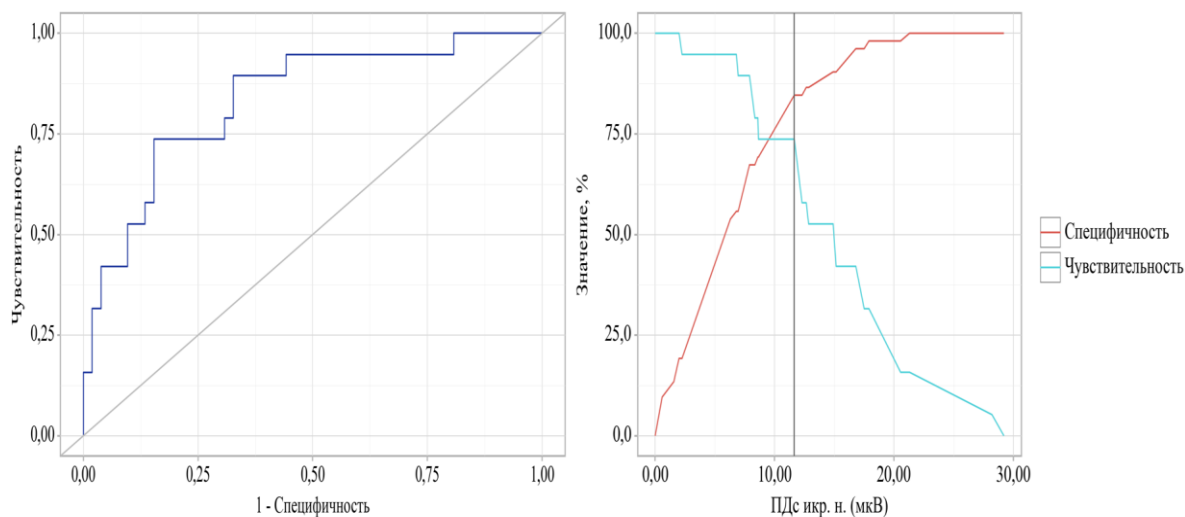


Рисунок 16 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХИПН от ПД икр.н. - икроножного нерва и чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений

Площадь под ROC-кривой составила  $0,835 \pm 0,061$  с 95% ДИ: 0,715 – 0,955. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение ПД икроножного нерва после ХТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило **11,650 мкВ**. Выше данной величины или равном ей не прогнозировалось появление ХИПН. Чувствительность и специфичность модели составили **73,7%** и **84,6%**, соответственно.

2. При оценке амплитуды ПД лучевого нерва (Рисунок17).

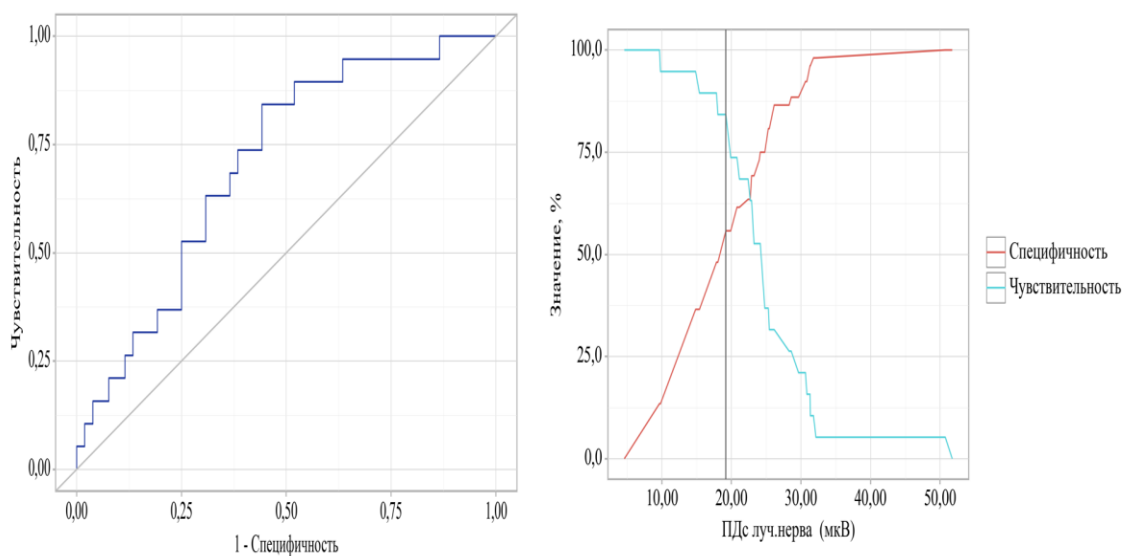


Рисунок 17 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХИПН от ПД луч.н. – лучевого нерва и чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений

Площадь под ROC-кривой составила  $0,705 \pm 0,074$  с 95% ДИ: 0,560 – 0,851. Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,008$ ). Пороговое значение ПД лучевого нерва после ХТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило **19,2 мкВ**. Выше данной величины или равном ей не прогнозировалось появление ХИПН. Чувствительность и специфичность модели составили **84,2% и 55,8%**, соответственно.

3. При оценке амплитуды индекса SRAR (Рисунок18).

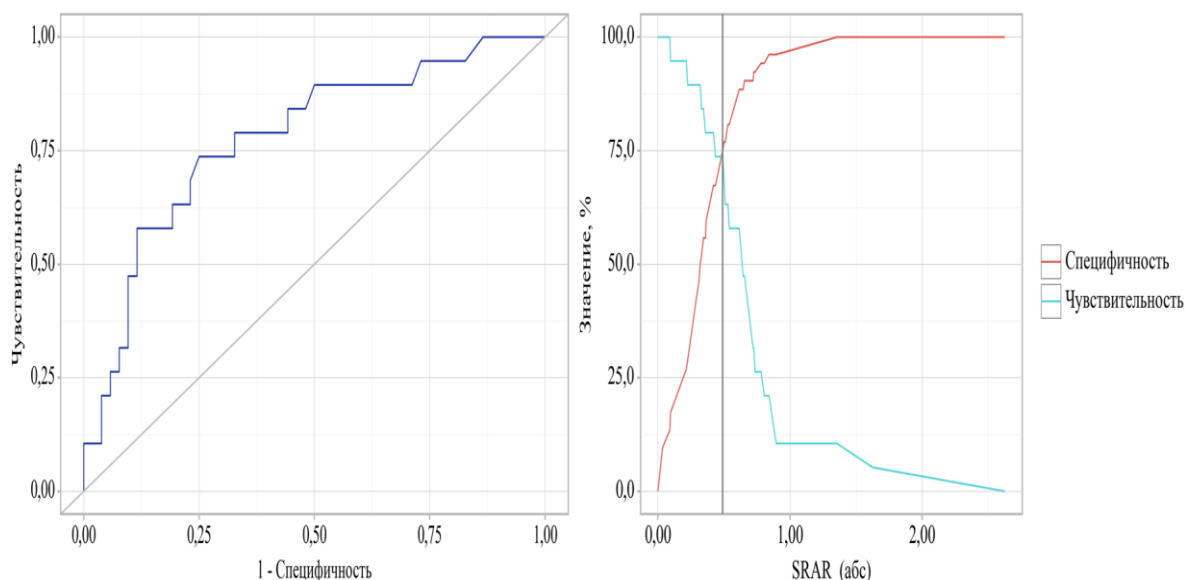


Рисунок 18 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХИПН от SRAR, чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений

Площадь под ROC-кривой составила  $0,778 \pm 0,068$  с 95% ДИ: 0,644 – 0,911. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение SRAR после ХТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,49. Выше данной величины или равном ей не прогнозировалось появление ХИПН. Чувствительность и специфичность модели составили 73,7% и 75,0%, соответственно.

Таким образом наиболее чувствительными и специфичными для прогнозирования развития ХИПН оказались амплитуда ПД икроножного нерва и индекс SRAR, а амплитуда поверхностного малоберцового и лучевого нервов оказались менее специфичными.

Мы также провели сравнительный анализ зависимости индекса SRAR, ПД поверхностного малоберцового, икроножного и лучевого нервов после ХТ от степени выраженности нейропатии по шкале НДС (Таблица 25).

Таблица 25 - Анализ зависимости индекса SRAR и амплитуды ПД от степени ХИПН по шкале НДС

Показатели	Степень нейропатии НДС	M ± SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	P*
Индекс SRAR (абс.)	Норма	<b>0,65 ± 0,36</b>	0,48 – 0,83	<b>&lt;0,001</b>
	Умеренная	0,38 ± 0,25	0,30 – 0,46	
	Выраженная	0,23 ± 0,18	0,11 – 0,35	
Амплитуда ПД n. suralis (мкВ)	Норма	<b>14,59 ± 6,63</b>	11,40 – 17,79	<b>&lt;0,001</b>
	Умеренная	7,22 ± 5,08	5,62 – 8,82	
	Выраженная	3,58 ± 3,02	1,55 – 5,61	
Амплитуда ПД n. radialis (мкВ)	Норма	<b>24,15</b>	20,23 – 27,38	<b>0,004</b>
	Умеренная	20,05	12,20 – 24,90	
	Выраженная	13,90	9,12 – 16,92	
Амплитуда ПД n. peroneus superficialis (мкВ)	Норма	<b>7,10</b>	4,35 – 10,00	<b>&lt;0,001</b>
	Умеренная	2,30	0,00 – 6,45	
	Выраженная	0,00	0,00 – 3,22	
*Примечание: используемый метод F–критерий Фишера; критерий Краскела–Уоллиса Сокращение: ПД-потенциал действия сенсорного нерва, шкала НДС-шкала нейропатического дисфункционального счета				

В результате проведенного анализа мы получили значимые изменения зависимости электрофизиологических показателей от степени выраженности ХИПН по шкале *НДС*. Наиболее выраженные изменения коснулись индекса SRAR, амплитуды ПД икроножного нерва и поверхностного малоберцового нервов.

Нами также был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи электрофизиологических параметров и *НДС* после получения ХТ. Все модели были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ) (Таблица 26).

Таблица 26 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи амплитуды ПД индекса SRAR и степени ХИПН по шкале НДС

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
амплитуды ПД n. radialis-НДС	-0,432	Умеренная	< 0,001*
амплитуды ПД n.peroneus superficialis -НДС	-0,527	<b>Заметная</b>	< 0,001*
амплитуды ПД n. sarralis -НДС	-0,606	<b>Заметная</b>	< 0,001*
Индекс SRAR-НДС	-0,480	Умеренная	< 0,001*

\*Примечание: Используемый коэффициент корреляции Пирсона

При оценке связи электрофизиологических параметров амплитуды ПД, индекса SRAR и НДС после ХТ была установлена умеренной и заметной степени тесноты обратная связь. Регрессионная модель изображена на рисунке 19.

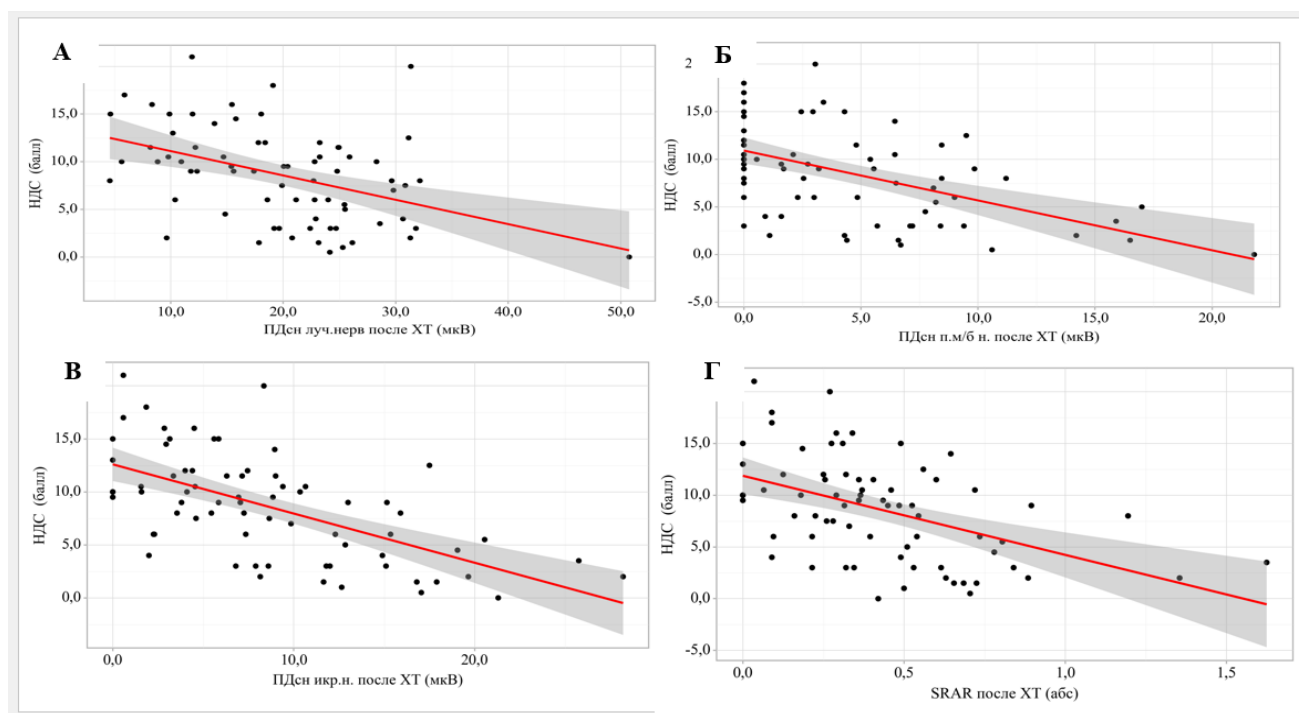


Рисунок 19 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость электрофизиологических параметров после ХТ от шкалы НДС: А) ПД лучевого нерва; Б) ПД поверхностного малоберцового нерва; В) ПД икроножного нерва; Г) индекс SRAR

При увеличении амплитуды ПД лучевого нерва после ХТ на 1 мкВ следует ожидать уменьшение НДС на 0,256 балла. Полученная модель объясняет 18,6% наблюдаемой дисперсии НДС.

При увеличении амплитуды ПД поверхностного малоберцового нерва после ХТ на 1 мкВ следует ожидать уменьшение НДС на 0,523 балла. Полученная модель объясняет 26,8% наблюдаемой дисперсии НДС.

При увеличении ПД икроножного нерва после ХТ на 1 мкВ следует ожидать уменьшение НДС на 0,464 балла. Полученная модель объясняет 36,8% наблюдаемой дисперсии НДС.

При увеличении индекса SRAR после ХТ на 1 единицу следует ожидать уменьшение НДС на 7,645 балла. Полученная модель объясняет 23,1% наблюдаемой дисперсии НДС.

Таким образом индекс SRAR, амплитуда сенсорного потенциала икроножного и поверхностного малоберцового нерва могут быть использованы при оценки развития ХИПН с поражением толстых волокон.

Мы также оценили зависимость ПД икроножного нерва, лучевого, поверхностного малоберцового и индекса SRAR от изменения поверхностной температурной, болевой и глубокой вибрационной чувствительностью. Мы не получили статистически значимых изменений при оценке зависимости четырех показателей от болевой и температурной чувствительности, а при оценке зависимости от глубокой и тактильной чувствительности мы получили значимые изменения по некоторым показателям (Таблица 27, 28).

Таблица 27 - Анализ SRAR и ПД икроножного нерва после ХТ в зависимости от изменений глубокой чувствительности

Показатели	Изменение вибрационной чувствительности	M ± SD	95% ДИ	P*
ПД икроножного нерва	Есть	7,49 ± 5,82	5,92 – 9,07	0,005
	Нет	12,53 ± 7,34	8,62 – 16,44	

## Продолжение Таблицы 27

SRAR после ХТ	Есть	0,39 ± 0,30	0,31 – 0,47	0,043
	Нет	0,57 ± 0,32	0,40 – 0,74	
*Примечание: используемые метод t–критерий Стьюдента				

Чувствительность и специфичность для ПД икроножного нерва составило **75,0%** и **61,8%**, а для индекса SRAR **50,0%** и **83,6%** соответственно.

Таблица 28 - Анализ ПД поверхностного малоберцового нерва после ХТ в зависимости от изменений тактильной чувствительности

Показатели	Изменение тактильной чувствительности	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	P*
ПД поверхностного малоберцового нерва	Есть	2,10	0,00 – 6,45	0,039
	Нет	5,17	2,15 – 8,19	
*Примечание: используемый метод U–критерий Манна–Уитни				

Чувствительность и специфичность модели составили 82,1% и 46,3%, соответственно.

Также нами была проведена оценка зависимости уровня нейропатической боли по шкале DN4 от показателей ПД сенсорных нервов и индекса SRAR, учитывая результаты ранее проведенных исследований. Значимых результатов мы не обнаружили, корреляции либо были слабыми, либо их не было вовсе.

Таким образом, по результатам электрофизиологического исследования поражаются сенсорные волокна периферических нервов преимущественно нижних конечностей. Высокой чувствительностью и специфичностью обладает индекс SRAR и ПД икроножного нерва, которые могут использоваться для оценки факта повреждения толстых волокон и мониторинга ПНП. Срединный и локтевой нерв не подходят для исследования при ХИПН из-за частого развития туннельных нейропатий.

### 3.5. Результаты исследования тонких волокон

Так как электромиография в основном фокусируется на исследовании толстых миелинизированных волокон, этот метод не может надежно подтвердить повреждение тонких волокон. Это ограничение связано с тем, что тонкие немиелинизированные волокна, отвечающие за передачу болевой и температурной чувствительности, не могут быть адекватно оценены с помощью традиционных ЭМГ-методов.

Для объективизации поражения тонких волокон мы исследовали плотность ИЭНВ в мм в эпидермальном слое и провели сравнение полученных данных у пациентов до и после получения ХТ (Таблица 29).

Таблица 29 - Анализ динамики ИЭНВ до/после химиотерапии

Этапы наблюдения				P*
До ХТ (n=40)		После ХТ (n=40)		
M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
5,57 ± 2,83	4,67 – 6,48	5,17 ± 2,93	4,23 – 6,10	0,313
* Примечание: используемый метод парный t-критерий Стьюдента				

Проведенный анализ показал, что плотность ИЭНВ до/после ХТ вне зависимости от применяемых препаратов и соответственно локализации в общей когорте пациентов статистически значимо не меняется ( $p = 0,313$ ).

Тогда мы задались вопросом, а существует ли разница поражения тонких волокон при развитии ХИПН в зависимости от применяемого химического агента: таксанов и платины? Для этого мы провели сравнение полученных данных плотности ИЭНВ у пациентов до и после ХТ, разделив их на две группы в зависимости от локализации ЗНО и соответственно получаемой ХТ: группа со ЗНО органов ЖКТ(оксалиплатин) и группа со ЗНО органов МТ (таксаны).

Плотность ИЭНВ для пациентов со ЗНО органов ЖКТ составила  $5,74 \pm 2,72/\text{мм}$  (среднее  $\pm$  SD), и после ХТ  $4,43 \pm 2,15/\text{мм}$  (среднее  $\pm$  SD), а для органов МТ соответственно до ХТ  $5,99 \pm 3,06/\text{мм}$  (среднее  $\pm$  SD), после  $5,46 \pm 3,17/\text{мм}$  (среднее  $\pm$  SD).

Распределение ИЭНВ в эпидермисе под микроскопом продемонстрировано на рисунке 20.

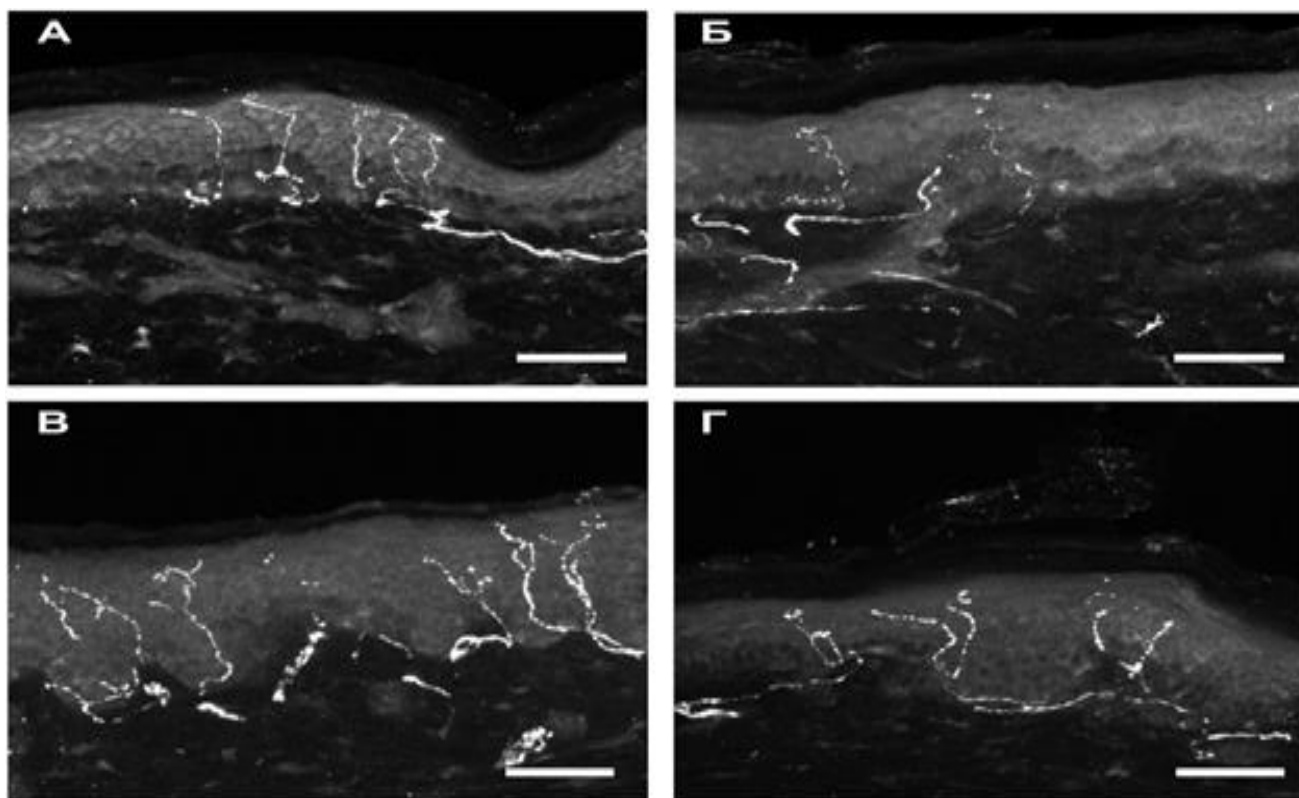
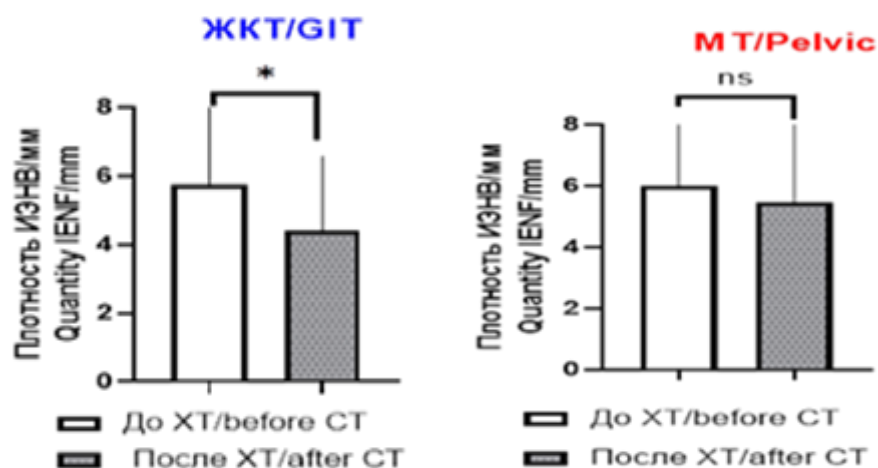


Рисунок 20 - Распределение PGP9.5+ в иммунореактивных нервных волокнах эпидермиса пациентов с раком ЖКТ (А - до, Б - после ХТ), и раком органов МТ (В - до, Г - после ХТ). Масштаб 50 мкм.

Нами была выявлена достоверная разница между плотностью ИЭНВ в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ до/после ХТ ( $p=0,02$ ), и не получено достоверной разницы плотности ИЭНВ у пациентов со ЗНО органов МТ до/ после ХТ ( $p=0,37$ ) [8] (Рисунок 21).



Сокращение: ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, МТ - органы малого таза, ХТ - химиотерапия.

Рисунок 21 - Распределение плотности ИЭНВ в группах пациентов с раком органов МТ и ЖКТ до и после химиотерапии. Данные представлены как среднее значение  $\pm$  SD с использованием теста Уилкоксона,  $*p \leq 0,05$

Таким образом, согласно полученным данным, поражение тонких волокон возникает после применения оксалиплатина, тогда как применение таксанов в нашей когорте пациентов не вызывало такого эффекта.

Нами проведен анализ зависимости плотности ИЭНВ от степени выраженности ПНП по шкале НДС (Таблица 30).

Таблица 30 - Анализ плотности ИЭНВ после химиотерапии в зависимости от степени ПНП по шкале НДС после химиотерапии

Показатель	Категории	ИЭНВ в мм		P*
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Степень ПНП по НДС	Норма	5,89	4,95 – 7,66	<b>0,030</b>
	Умеренная	4,19	2,74 – 6,58	
	Выраженная	3,97	2,08 – 5,26	

\*Примечание: используемый метод Критерий Краскела–Уоллиса  
Сокращение: ИЭНВ-инттраэпидермальные нервные волокна

При анализе плотности ИЭНВ после ХТ в зависимости от НДС степени мы обнаружили значимые различия ( $p = 0,030$ ). Это указывает на то, что плотность ИЭНВ может влиять на степень НДС и может свидетельствовать о прогрессирующем характере нейропатических изменений в результате химиотерапевтического лечения.

Таким образом, чем ниже плотность ИЭНВ, тем выше степень ПНП по шкале НДС (Рисунок 22).

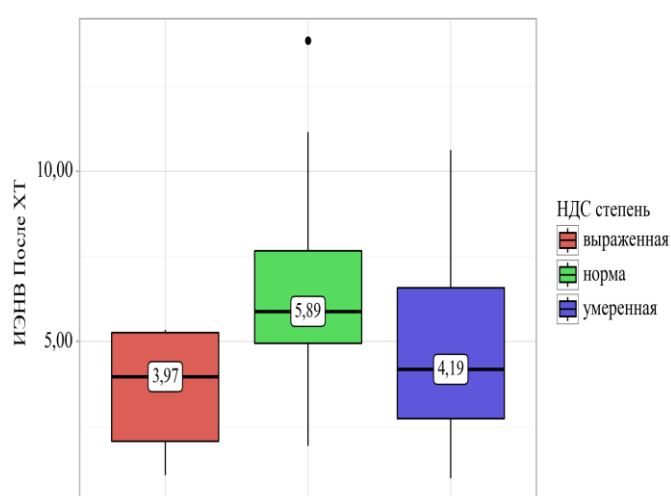


Рисунок 22 - Анализ плотности ИЭНВ после ХТ в зависимости от степени НДС

При проведении оценки корреляционной взаимосвязи между плотностью ИЭНВ и НДС в баллах после ХТ была установлена умеренной тесноты обратная связь ( $r_{xy} -0,404$ ).

А при проведении оценки корреляционного анализа взаимосвязи плотности ИЭНВ и опросником SFN SQ и нейропатической болью по шкале ND4 мы получили следующие данные (Таблица 31).

Таблица 31 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи плотности ИЭНВ после ХТ и SFN SQ после ХТ

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy} / \rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	P*
ИЭНВ -SFN SQ	-0,184	<b>Слабая</b>	0,163
ИЭНВ – ND4	-0,306	<b>Умеренная</b>	0,049

\*Примечание: используемый коэффициент корреляции Пирсона, коэффициента ранговой корреляции Спирмена

При оценке взаимосвязи между плотностью ИЭНВ и нейропатической болью по шкале ND4 мы получили умеренной тесноты обратную связь, а опросником SFN SQ после ХТ мы получили слабую по тесноте обратную связь.

При проведении анализа зависимости плотности ИЭНВ от наличия или отсутствия изменений поверхностной чувствительности, отвечающей за повреждение тонких волокон после ХТ (Таблица 32).

Таблица 32 - Анализ ИЭНВ после химиотерапии в зависимости от болевой и температурной чувствительности

Показатели	Категории	ИЭНВ После ХТ		P*
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Болевая руки	нет	5,05	2,84 – 6,70	0,859
	есть	5,36	3,96 – 5,85	
Болевая ноги	нет	5,63 ± 3,09	4,52 – 6,75	0,161
	есть	4,61 ± 2,29	3,70 – 5,52	
Температурная руки	нет	5,10 ± 2,80	4,32 – 5,87	0,580
	есть	5,77 ± 2,78	2,85 – 8,68	
Температурная ноги	нет	5,87 ± 3,00	4,83 – 6,92	0,021
	есть	4,20 ± 2,15	3,31 – 5,09	

\*Примечание: используемые методы U–критерий Манна–Уитни, t–критерий Стьюдента

Как видно из представленных данных плотность ИЭНВ заметно коррелировала с изменением температурной чувствительности на ногах ( $p = 0,021$ ).

Был проведен анализ плотности ИЭНВ в зависимости от наличия/отсутствия ХИПН после ХТ (Таблица 33).

Таблица 33 - Анализ ИЭНВ после химиотерапии в зависимости от наличия/отсутствия ХИПН

Показатель	Категории	ИЭНВ После ХТ		P*
		M ± SD	95% ДИ	
ХИПН	Есть	4,59 ± 2,53	3,80 – 5,38	<b>0,011</b>
	Нет	6,58 ± 2,93	5,08 – 8,08	

\*Примечание: используемые метод t-критерий Стьюдента

В результате анализа ИЭНВ после ХТ в зависимости от ХИПН, нами были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,011$ ).

При оценке зависимости вероятности отсутствия ХИПН от плотности ИЭНВ после ХТ с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 23).

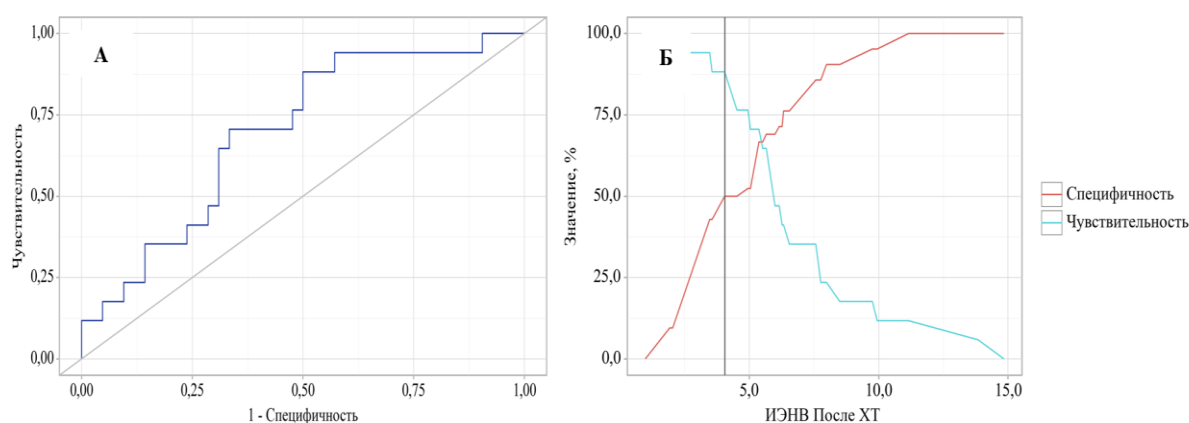


Рисунок 23 - А) ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности отсутствия ХИПН от плотности ИЭНВ после ХТ Б) Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ИЭНВ после химиотерапии

Площадь под ROC-кривой составила  $0,696 \pm 0,080$  с 95% ДИ:  $0,539 - 0,853$ . Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,019$ ). Пороговое значение плотности ИЭНВ после ХТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 4,056. Отсутствие развития тонковолоконной ПНП прогнозировалось при значении ИЭНВ после ХТ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили **88,2%** и **50,0%**, соответственно.

Таким образом, поражение тонких волокон более характерно для препаратов платины и не отражает степень нейропатической боли, хотя коррелирует со степенью ХИПН по шкале НДС. Изменение температурной чувствительности в большей степени отражает снижение плотность ИЭНВ.

### 3.6. Анализ когнитивной и психоэмоциональной сферы

#### Результаты анализа когнитивной сферы

Для исследования когнитивной функции мы использовали шкалу MoCA до и после ХТ, с проведением оценки ее зависимости от применяемой терапии и соответственно локализации ЗНО, а также пола (Таблица 34).

Таблица 34 - Анализ динамики когнитивной функции по шкале MoCA в зависимости от локализации ЗНО и пола

Параметры		Шкала MoCA (норма $\geq 26$ б)				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Локализация ЗНО	ЖКТ	27,00	25,00 – 27,50	25,00	24,50 – 27,00	<b>0,012</b>
	ОД	24,50	24,00 – 25,75	25,0	24,25 – 26,50	0,844
	МТ	27,00	25,00 – 28,75	27,00	26,00 – 28,00	0,645
Пол	Ж	27,00	25,00 – 28,00	26,00	25,00 – 28,00	<b>0,032</b>

## Продолжение Таблицы 34

	М	26,00	24,25 – 27,00	26,00	24,00 – 28,00	0,653
*Примечание: используемый метод: критерий Уилкоксона						

В процессе анализа в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ нами были выявлены значимые изменения ( $p = 0,012$ ), а в группе пациентов со ЗНО ОД и органов МТ нам не удалось их выявить ( $p = 0,844$ ;  $p = 0,645$ ). Так же мы получили, что снижение когнитивных функций ( $p=0,032$ ) после применения цитотоксической терапии происходит у женщин, нежели мужчин. При оценке взаимосвязи когнитивных функций после ХТ с возрастом нами не было установлено сильной связи, теснота связи оказалась умеренной ( $-0,306$ ). Но не было обнаружено взаимосвязи снижения когнитивных функций с тревогой ( $p=0,551$ ) и депрессией ( $p=0,707$ ), однако выявлена взаимосвязь с психической астенией ( $p = 0,009$ ) (Рисунок 24).

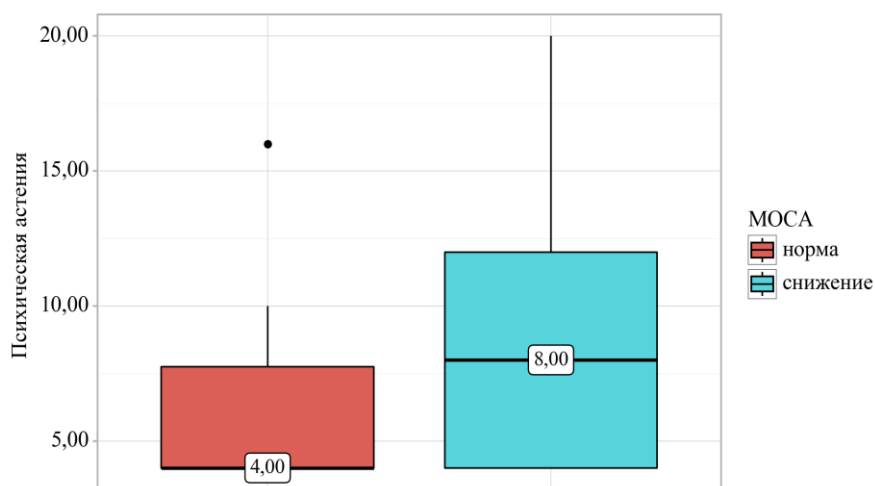


Рисунок 24 - Анализ зависимости когнитивных функций по шкале МоСА от психической астении

Также нами проведена оценка зависимости изменений когнитивных функций по шкале МоСА от степени выраженности ПНП по шкале НДС и наличия/отсутствия ХИПН (Таблица 35).

Таблица 35 - Анализ динамики когнитивных функций по шкале MoCA в зависимости от степени ПНП по шкале НДС

Параметры		MoCA (норма $\geq 26$ б)				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Степень нейропатии НДС	норма	26,00	25,00 – 28,00	26,00	24,00 – 27,00	0,073
	умеренная	26,00	25,00 – 28,00	26,00	25,00 – 28,00	0,762
	<b>выраженная</b>	27,00	26,00 – 27,50	26,00	25,50 – 26,50	<b>0,034</b>
ХИПН	есть	27,00	25,00 – 28,00	26,00	25,00 – 28,00	0,267
	нет	26,00	25,00 – 28,00	26,00	24,00 – 27,00	0,073

\*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона

В результате анализа, мы получили, что статистически значимые изменения ( $p = 0,034$ ) были обнаружены только в группе с выраженной периферической нейропатией по шкале НДС. При исследовании взаимосвязи с наличием или отсутствием ХИПН нам не удалось выявить значимых изменений.

Таким образом, согласно нашим данным, именно степень выраженности ХИПН влияет на изменение когнитивных функций, а не факт ее наличия.

### Результаты анализа психоэмоциональной сферы

Эмоциональный спектр, включающий тревогу, страх, грусть и депрессию, а также чувства беспомощности и безнадежности, существенно сказывается на качестве жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. Эти эмоции могут затруднить процесс адаптации к болезни и негативно влиять на их стремление справиться с диагнозом.

Хроническая усталость или астения, представляющая собой стойкое патологическое состояние, не поддающееся обычным механизмам восстановления, является одним из наиболее распространенных симптомов при

раке. Для ее оценки мы использовали шкалу субъективной оценки астении MFI 20 до и после ХТ (Таблица 36).

Таблица 36 - Анализ динамики астении по субъективной шкале MFI 20 до/после химиотерапии

MFI 20	Норма	До ХТ	После ХТ	P*
		M ± SD / Me (95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> )		
Общий балл	<30	39,00 (28,00 – 53,00)	55,00 (31,00 – 66,50)	<b>0,009</b>
Общая астения	<12	9,00 (5,25 – 14,00)	12,00 (6,50 – 18,00)	<b>0,017</b>
Пониженная активность	<12	10,00 (4,50 – 15,75)	13,00 (6,50 – 17,00)	<b>0,035</b>
Снижение мотивации	<12	6,50 (4,00 – 8,00)	6,00 (4,00 – 8,00)	0,661
Физическая астения	<12	10,00 (4,50 – 16,00)	14,00 (5,00 – 19,00)	<b>0,008</b>
Психическая астения	<12	4,00 (4,00 – 6,00)	5,00 (4,00 – 8,00)	<b>0,005</b>
*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона				

Астеническое состояние пациентов было зафиксировано как до, так и после химиотерапии, при этом наблюдалось значительное увеличение его выраженности после ХТ (**p=0,009**). Мы не выявили изменения, касающиеся снижения мотивации ни до, ни после ХТ. До ХТ астенизация присутствовала у 25 (38%), а после ХТ 45 (58%).

Нами была проанализирована корреляционная взаимосвязь общего балла хронической усталости с субшкалами по MFI 20 до и после ХТ (Таблица. 37; 38).

Таблица 37 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи общего балла MFI 20 и субшкал до химиотерапии

Субшкала MFI 20	Характеристика корреляционной связи общего балла MFI 20 до ХТ		P*
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	
Общая астения	<b>0,845</b>	<b>Высокая</b>	< 0,001
Пониженная активность	<b>0,802</b>	<b>Высокая</b>	< 0,001
Снижение мотивации	<b>0,740</b>	<b>Высокая</b>	< 0,001

## Продолжение Таблицы 37

Физическая астения	<b>0,849</b>	<b>Высокая</b>	< 0,001
Психическая астения	0,285	Слабая	0,020
*Примечание: с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена			

Таблица 38 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи общего балла MFI 20 и субшкал после химиотерапии

Субшкала MFI 20	Характеристика корреляционной связи общего балла MFI 20 после ХТ		P*
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	
Общая астения	<b>0,889</b>	<b>Высокая</b>	< 0,001
Пониженная активность	<b>0,902</b>	<b>Весьма высокая</b>	< 0,001
Снижение мотивации	0,665	Заметная	< 0,001
Физическая астения	<b>0,879</b>	<b>Высокая</b>	< 0,001
Психическая астения	0,639	Заметная	< 0,001
*Примечание: с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена			

Из представленных данных видно, что уровень связи между хронической усталостью и субшкалами до ХТ был высоким для всех параметров, за исключением психической астении, где связь была слабой ( $\rho=0,285$ ). После химиотерапии эта связь усилилась и стала заметной ( $\rho=0,639$ ). Также наблюдается снижение тесноты связи с мотивацией: она уменьшилась с высокой степени ( $\rho=0,740$ ) до заметной ( $\rho=0,665$ ). В то же время, связь с пониженной активностью возросла с высокой степени ( $\rho=0,802$ ) до весьма высокой ( $\rho=0,902$ ).

Таким образом астения присуща всем пациентам со ЗНО до ХТ и усиливается после применения цитотоксической химиотерапии.

Был проведен анализ динамики результатов астении по шкале MFI 20 в зависимости от локализации ЗНО и пола (Таблица 39).

Таблица 39 - Анализ динамики результатов MFI 20 в зависимости от локализации ЗНО

Признак		Общий балл MFI 20				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Локализация ЗНО	ЖКТ	44,00	32,00 – 52,50	46,00	30,00 – 67,00	0,360
	ОД	52,50	43,00 – 63,50	59,00	47,00 – 63,50	1,000
	МТ	29,00	24,00 – 48,50	56,50	31,00 – 66,75	<b>0,005</b>
Пол	Ж	38,00	27,00 – 52,00	57,00	40,00 – 68,00	<b>&lt; 0,001</b>
	М	49,50	30,00 – 53,00	40,00	24,25 – 63,50	0,702
*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона						

Анализ данных показал, что в группе ЗНО органов МТ были зафиксированы значимые изменения ( $p = 0,005$ ) по шкале астении MFI20 до/после ХТ, в отличие от заболеваний ОД и ЖКТ, где их обнаружено не было. Кроме того, значимые изменения ( $p < 0,001$ ) были зафиксированы в группе женщины, в отличие от группы мужчин, где изменений не было выявлено ( $p = 0,702$ ), что может указывать на большую чувствительность женщин к воздействиям химиотерапии или на особенности их психоэмоционального состояния и большее преобладание женского пола в группе ЗНО органов МТ.

Нами был проведен анализ динамики результатов астении по шкале MFI 20 в зависимости от наличия/отсутствия ХИПН и степени выраженности нейропатии по шкале НДС (Таблица 40).

Таблица 40 - Анализ динамики результатов MFI 20 в зависимости от степени нейропатии по шкале НДС и наличия или отсутствия ХИПН

Признак		Общий балл MFI 20				P*
		До ХТ		После ХТ		
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Степень Нейропатии НДС	выраженная	52,00	47,00 – 60,00	72,00	68,50 – 73,50	0,016
	норма	35,00	25,50 – 41,00	32,00	21,00 – 51,00	0,432
	умеренная	39,00	28,00 – 54,00	55,00	37,00 – 64,00	0,106

Продолжение Таблицы 40

ХИПН	есть	47,00	28,75 – 54,75	57,50	40,50 – 69,00	0,013
	нет	35,00	25,50 – 41,00	32,00	21,00 – 51,00	0,432
*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона						

Анализ показал, что в группе пациентов с ХИПН наблюдались статистически значимые изменения уровня астении ( $p = 0,013$ ), в то время как в группе без ХИПН изменений не зафиксировано ( $p = 0,432$ ). Кроме того, уровень астении значительно изменялся у пациентов с выраженной степенью периферической нейропатии по шкале НДС ( $p = 0,016$ ), в отличие от групп с умеренной степенью ( $p = 0,432$ ) и без ПНП ( $p = 0,106$ ).

Для оценки депрессии и тревоги нами была выбрана шкала Гамильтона. На этапе исследования до применения ХТ депрессия отсутствовала (0-7б) у 48 пациентов (72%), легкой степени (8-13б) у 16 (25%) и средней степени (14-18б) у 2 (3%) пациентов. С тяжелой (19-22б) и крайне тяжелой (>23,) степенью нами не было обнаружено ни одного пациента. А вот после ХТ с отсутствием депрессии было выявлено 36 (51%), легкой степени депрессивное расстройство у 31(43%), средней степени и тяжелой степенью у 2 (3%) пациентов соответственно. Крайне тяжелая степень не была зарегистрирована ни у одного из пациентов в нашей когорте. Мы наблюдали как снижается процент пациентов с отсутствием депрессии 72% против 51%, увеличивался процент с легкой степенью 25% против 43%, не изменилось количество со средней степенью 3%, но появились пациенты с тяжелой степенью депрессии 3% после ХТ. Ангедония не была выявлена ни одного из пациентов до и после ХТ.

С целью оценки взаимосвязи депрессии и пола, локализации ЗНО и соответственно применяемой терапии, нами был проведен анализ зависимости между ними (Таблица 41).

Таблица 41 - Анализ динамики депрессии по шкале Гамильтона до/после химиотерапии в зависимости от локализации ЗНО и пола

Признак		Депрессия				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Локализация ЗНО	ЖКТ	5,00	3,00-8,00	7,00	2,00-9,00	0,394
	ОД	3,00	1,00-5,00	6,00	2,75-10,00	<b>0,042</b>
	МТ	3,50	1,00-6,00	6,00	5,00-10,00	<b>0,002</b>
Пол	Ж	4,00	1,00 – 6,00	8,00	5,00 – 10,00	<b>&lt; 0,001</b>
	М	5,00	1,00 – 7,50	4,50	2,00 – 7,00	0,517
*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона						

В ходе анализа были выявлены статистически значимые изменения в группе со злокачественными новообразованиями ОД ( $p = 0,042$ ) и органов МТ ( $p = 0,002$ ). Также в группе пациентов женского пола обнаружены значительные изменения ( $p < 0,001$ ), в отличие от группы мужчин. Это указывает на то, что пациенты женского пола со злокачественными новообразованиями органов дыхания и мочеполовой системы после химиотерапии более подвержены развитию депрессии.

Нами был выполнен анализ с целью определения зависимости депрессии от степени выраженности развития ПНП по шкале НДС и наличия или отсутствия ХИПН до/после ХТ (Таблица 42).

Таблица 42 - Анализ динамики депрессия в зависимости от степени ПНП по шкале НДС и наличия или отсутствия ХИПН до/после химиотерапии

Параметры		Депрессия				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Степень нейропатии НДС	норма	5,00	1,50 – 8,00	4,00	0,50 – 9,00	0,875
	умеренная	3,00	1,00 – 6,00	6,00	4,00 – 9,00	<b>0,003</b>
	выраженная	6,00	3,50 – 10,50	13,0	11,50 – 14,50	<b>0,016</b>
ХИПН	есть	3,50	1,00 – 6,00	7,00	5,00 – 10,25	<b>&lt; 0,001</b>
	нет	5,00	1,50 – 8,00	4,00	0,50 – 9,00	0,875
*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона						

В результате анализа мы обнаружили значимые изменения в группе с выраженной ( $p=0,016$ ) и умеренной степенью ( $p=0,003$ ) периферической нейропатии. В группе без нейропатии по шкале НДС не было обнаружено значительных изменений в уровне депрессии ( $p=0,875$ ) после ХТ. В группе с ХИПН мы зарегистрировали статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ), нежели без нее ( $p=0,875$ ).

Таким образом можно сделать вывод, что не только наличие ХИПН, но и ее степень усугубляет картину депрессии после ХТ.

Что касается тревоги, то до применения ХТ по шкале Гамильтона тревога (0 б) отсутствовала у 13 (20%), легкая степень (1-17б) была обнаружена у 48 (73%) и умеренная степень (18-24б) у 5 (7%) пациентов. Тяжелая степень (25-30 б) не была зарегистрирована ни у одного больного. А после применения ХТ тревога отсутствовала у 15 (21%), легкая степень была обнаружена у 51 (71%), умеренная у 4 (6%) и тяжелая степень у 1 (2%). Как мы видим, что до применения ХТ у 81% пациентов была зафиксирована тревога и ее уровень после применения ХТ практически не поменялся, только появился один пациент с тяжелой степенью. Таким образом само наличие ЗНО вызывает развитие тревоги.

Нами был выполнен анализ динамики уровня тревоги в зависимости от локализации ЗНО и пола до и после ХТ (Таблица 43).

Таблица 43 - Анализ динамики тревоги по шкале Гамильтона в зависимости от локализации ЗНО и пола

Признак		Тревога по шкале Гамильтона				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Локализация ЗНО	ЖКТ	5,00	2,50-13,0	5,00	0,00-9,00	0,389
	ОД	4,50	0,00-12,00	1,50	0,25-7,25	1,000
	МТ	3,50	1,25-6,75	6,00	1,50-9,50	0,076
Пол	Ж	4,00	2,00 – 10,00	7,00	2,00 – 11,00	0,095
	М	5,00	0,25 – 13,00	3,00	0,00 – 5,00	0,155
*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона						

В процессе анализа нам не удалось установить статистически значимых изменений до/после ХТ ни в одной из групп.

Таким образом уровень тревоги не зависел от пола и локализации ЗНО и соответственно применяемой ХТ.

Нами также был выполнен анализ динамики уровня тревоги в зависимости от степени ПНП по шкале НДС и наличия или отсутствия ХИПН до/после ХТ (Таблица 44).

Таблица 44 - Анализ динамики уровня тревоги в зависимости от степени ПНП по шкале НДС и наличия/отсутствия ХИПН

Параметры		Тревога				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Степень ПНП НДС	норма	4,00	2,00 – 10,50	3,00	0,00 – 6,00	0,326
	умеренная	4,00	0,00 – 10,00	4,00	1,00 – 8,00	0,939
	<b>выраженная</b>	5,00	4,00 – 11,50	11,00	9,50 – 20,00	<b>0,016</b>
ХИПН	есть	4,50	0,75 – 10,00	5,50	1,75 – 11,00	0,224
	нет	4,00	2,00 – 10,50	3,00	0,00 – 6,00	0,326

\*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона

Анализ показал, что только в группе пациентов с выраженной ПНП по шкале НДС нами были выявлены значимые изменения уровня тревоги ( $p = 0,016$ ), но не зависело от наличия или отсутствия ХИПН.

Таким образом именно развитие выраженной степени ХИПН влияет на уровень тревоги, а не просто ее наличие.

### Корреляционный анализ

Мы провели корреляционный анализ между когнитивными нарушениями,

тревогой и депрессией, а также между тревогой и депрессией после ХТ (Таблица 45).

Таблица 45 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи тревоги и депрессии после ХТ, когнитивной функции и депрессии, когнитивной функции и тревоги

Показатель после ХТ	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р*
Тревога – Депрессия	<b>0,827</b>	<b>Высокая</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Тревога– МоСА	0,043	Нет связи	0,723
Депрессия– МоСА	0,026	Нет связи	0,831

\*Примечание: с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

При оценке связи тревоги и депрессии после ХТ была установлена высокой тесноты прямая связь (Рисунок 25).

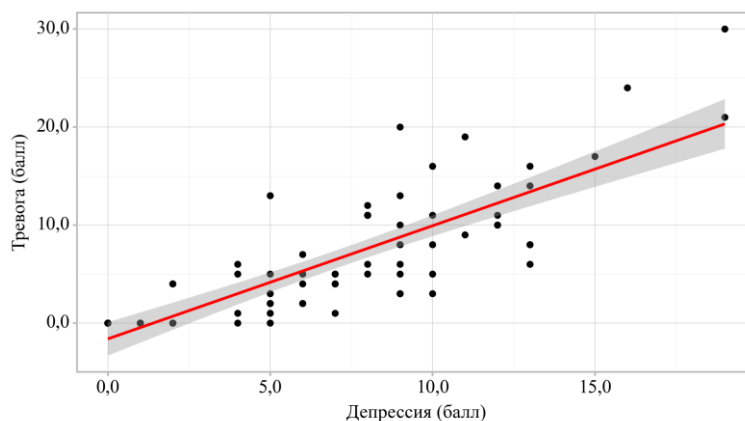


Рисунок 25 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость тревоги от депрессии после химиотерапии

Таким образом при увеличении тревоги на 1 следует ожидать увеличение депрессии после ХТ на 0,57. Полученная модель объясняет 65,8% наблюдаемой дисперсии и не обнаружена связь между когнитивной функцией, тревогой и

депрессией. А развитие когнитивных нарушений не связано с тревогой и депрессией у пациентов со ЗНО после применения цитотоксической терапии.

Нами также проведен корреляционный анализ взаимосвязи нейропатической боли по шкале DN4, депрессии и тревоги (Рисунок 26).

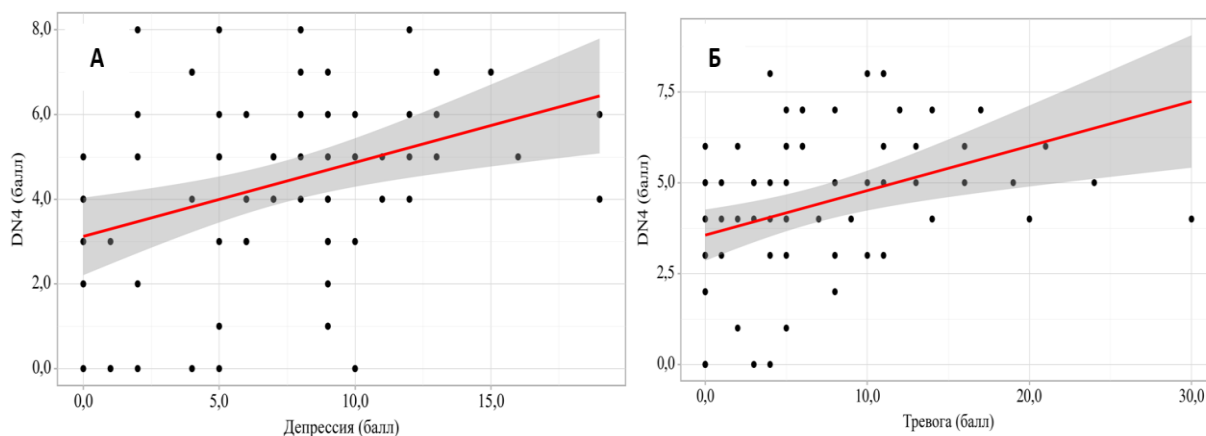


Рисунок 26 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость DN4 от А) депрессии Б) тревоги после ХТ

Нами была установлена умеренной тесноты прямая связь при оценке зависимости DN4 от депрессии ( $\rho=0,360$ ) и тревоги ( $\rho=0,457$ ) после ХТ. При увеличении депрессии и тревоги после ХТ на 1 балл следует ожидать усиление нейропатической боли после ХТ на 0,1756 и 0,1236 соответственно.

Таким образом развитие тревоги происходит в основном на фоне самого онкологического заболевания, а депрессии на фоне ХТ. Они тесно связаны между собой, а также с уровнем нейропатической боли. А на выраженность депрессии и тревоги влияет именно степень проявлений ХИПН.

### 3.7. Результаты лабораторных тестов

Учитывая предполагаемую роль дефицитов витаминов группы В в возникновении полинейропатии у пациентов онкологического профиля, особенно у пациентов с раком органов ЖКТ в результате, как оперативного лечения, так и развития мальабсорбции на фоне рака и ХТ и возраста, а также последние данные об исследовании биологических предикторов для прогнозирования развития и ухудшения ПНП, нами исследовались уровни витаминов группы В и нейрофиламенты (легкая цепь и периферин) в сыворотке крови до и после ХТ (Таблица 46).

Таблица 46 - Значения и сравнительный анализ уровней биологических маркеров до/после химиотерапии

Этапы	До ХТ	После ХТ	P*
<b>Показатели</b>	Me (Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> )	
<b>Нейрофиламент (пг/мл)</b>	94,22 (33,24 – 152,36)	131,71 (45,38 – 226,05)	<b>&lt; 0,0003</b>
<b>Периферин(нг/мл)</b>	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0
<b>Вит В1 (нг/мл)</b>	131,85 (98,81 – 187,01)	117,88 (63,06 – 142,93)	0,070
<b>Вит В6 (нмоль/л)</b>	298,18 (184,03 – 316,54)	94,91 (69,60 – 208,23)	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Вит В9 (пг/мл)</b>	11816,29 (10276,37 – 14343,13)	16648,74 (12808,02 – 21967,89)	0,080
<b>В12* (нг/мл)</b>	12,59 (11,44 – 13,73)	11,51 ± 1,97 (11,01-12,01)	<b>&lt; 0,0009</b>
<b>Гомоцистеин (нмоль/л)</b>	1230,89 (1082,30 – 1326,03)	838,94 (617,97 – 1073,47)	<b>&lt; 0,0001</b>
*Примечание: используемый метод: критерий Уилкоксона; t-критерий Стьюдента; В12*-голоцианокобаламин			

При сравнительном анализе нами было обнаружено, что после ХТ значимое уменьшение витамина В6 (**<0,0001**), В12\* (**<0,0009**), гомоцистеина (**<0,0001**), и повышение нейрофиламента (**<0,0003**) (Рисунок 27).

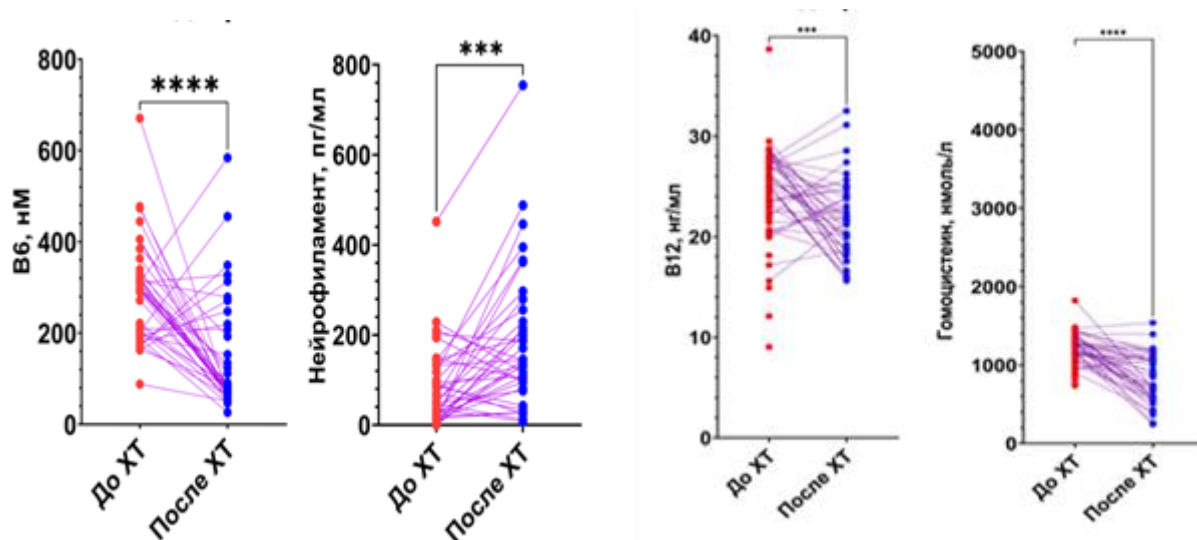


Рисунок 27 - Сравнительный анализ биомаркеров до/после ХТ, астериски означают следующие р-значения \* - 0.05, \*\* - 0.01, \*\*\* - 0.001, \*\*\*\* - 0.0001

В сыворотке крови до/после ХТ нами была получена нулевая концентрации периферина, а также не было обнаружено значимых изменений уровня витамина В1 и В9. Таким образом ХТ проводимая ХТ у пациентов со ЗНО влияет на изменение витаминов В6, В12\*, гомоцистеина и нейрофиламентов в крови при оценке методом ИФА, в отличие от В1 и В9. И методика ИФА оказалась нечувствительна к концентрации периферина в крови.

Также нами был проведен анализ изменения уровня концентрации биологических маркеров в зависимости от локализации ЗНО (Таблица 47).

Таблица 47 - Анализ динамики биомаркеров до/после химиотерапии в зависимости от локализации ЗНО

Биомаркеры	Локализация ЗНО	до ХТ		после ХТ		P*
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
В12*(нг/мл)	ЖКТ	12,98	11,79 – 13,95	10,99	9,80 – 12,23	<b>0,012</b>
	ОД	10,66	9,87 – 11,65	10,08	9,27 – 11,56	0,875
	МТ	12,77	11,43 – 13,79	10,76	9,08 – 11,94	<b>0,023</b>
Гомоцистеин (нмоль/л)	ЖКТ	1284,70	1215,96 – 1384,08	1042,62	634,10 – 1099,43	<b>&lt; 0,001</b>
	ОД	1100,54	1020,21 – 1168,55	834,61	590,10 – 1094,79	0,375
	МТ	1220,91	1148,83 – 1302,82	708,17	596,09 – 969,3	<b>&lt; 0,001</b>

Продолжение Таблицы 47

<b>Нейрофиламент (пг/мл)</b>	<b>ЖКТ</b>	41,13	14,33 – 87,53	200,16	107,60 – 292,54	<b>&lt; 0,001</b>
	ОД	0,00	0,00 – 1,41	133,43	89,37 – 139,66	0,250
	МТ	88,73	40,44 – 142,31	112,40	84,54 – 178,70	0,229
<b>В1 (нг/мл)</b>	<b>ЖКТ</b>	115,58	93,90 – 136,37	122,70	116,74 – 133,29	0,465
	ОД	98,14	74,74 – 121,42	93,08	91,90 – 99,06	1,000
	МТ	142,10	111,40 – 197,41	178,88	134,22 – 205,81	0,080
<b>В6 (нмоль/л)</b>	<b>ЖКТ</b>	299,200	198,215 – 352,951	84,898	66,526 – 200,416	<b>0,005*</b>
	ОД	290,446	259,215 – 314,196	84,068	74,917 – 96,483	0,125
	<b>МТ</b>	298,180	198,853 – 317,254	87,461	64,188 – 216,047	<b>0,011*</b>
<b>В9 (пг/мл)</b>	<b>ЖКТ</b>	12533,85	11559,49 – 15219,83	16890,56	13260,56 – 20382,30	<b>0,040*</b>
	ОД	16710,54	14632,07 – 18112,18	11317,10	9358,58 – 17815,69	0,875
	МТ	12014,61	10702,52 – 15116,55	13799,63	11967,62 – 17776,78	0,465
*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона; В12*-голоцианокобаламин						

Не зафиксировано значимых колебаний концентрации В1 после применения химиотерапии ни в одном из случаев, а также не наблюдали изменений у пациентов со ЗНО органов дыхания ни одному из маркеров после химиотерапии. Скорее всего это обусловлено маленькой выборкой пациентов. Уровень нейрофиламента значимо возрастал только при использовании ХТ со ЗНО органов ЖКТ, как и уровень витамина В9, а вот уровень витаминов В12\*, В6 и гомоцистеина значимо уменьшался при использовании ХТ как у пациентов со ЗНО органов ЖКТ, так и органов МТ. Соответственно мы оценили влияние снижения уровня концентрации витаминов и развития ХИПН (Таблица 48).

Таблица 48 - Результаты взаимосвязи уровня витамина В6, В12 и гомоцистеина от наличия ХИПН

<b>ХИПН</b>	<b>Показатели</b>	<b>до ХТ</b>		<b>после ХТ</b>		<b>Р*</b>
		<b>М ± SD / Ме</b>	<b>(95% ДИ / Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>	<b>М ± SD / Ме</b>	<b>95% ДИ / Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>	
	В6	298,18	206,08 – 317,08	78,78	64,34 – 101,75	<b>&lt; 0,001</b>
	В12	12,68	11,9 – 13,76	10,76	9,35 – 11,99	<b>0,015</b>

## Продолжение Таблицы 48

	Гомоцистеин	1209,20 ±136,98	1156,08– 1262,31	788,25 ± 262,26	686,56 – 89,95	<b>&lt; 0,001</b>
*Примечание: используемые метод критерий Уилкоксона						

В результате выявлена взаимосвязь между развитием ХИПН и снижением уровня витаминов В6, В12\* и гомоцистеина.

Мы оценили корреляционную взаимосвязь между концентрацией нейрофиламента и плотностью ИЭНВ (Таблица 49).

Таблица 49 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи Нейрофиламента с плотностью ИЭНВ и индексом SRAR, ПД икроножного, поверхностного малоберцового нерва после химиотерапии

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р*
Нейрофиламент– ИЭНВ	-0,349	Умеренная	0,012
Нейрофиламент– SRAR	-0,271	Слабая	0,047
Нейрофиламент – ПД икр. нерва	-0,187	Слабая	0,175
Нейрофиламент – ПД п. малоб. нерва	-0,159	Слабая	0,250
*Примечание: с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена			

При оценке связи концентрации нейрофиламента с плотностью ИЭНВ после ХТ была установлена умеренной тесноты обратная связь, а с индексом SRAR, ПД икроножного и поверхностного малоберцового нерва была установлена слабой тесноты обратная связь.

Нами был осуществлён анализ динамики уровня нейрофиламента с учётом наличия ХИПН (Таблица. 50).

Таблица 50 - Результаты динамики концентрации нейрофиламента в зависимости от наличия ХИПН

ХИПН	Нейрофиламент (пг/мл)				P*
	до ХТ		после ХТ		
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
	56,64	13,01 – 120,82	133,23	68,58 – 266,19	<b>0,001</b>

\*Примечание: используемые метод критерий Уилкоксона

Мы выявили статистически значимых изменений концентрации NFL от наличия ХИПН, а также мы провели оценку взаимосвязи со степенью тяжести ПНП по шкале НДС и не получили значимых отклонений.

При оценке зависимости вероятности отсутствия ХИПН от концентрации нейрофиламент после ХТ (пг/мл) с помощью ROC-анализа, кривая не была статистически значимой ( $p = 0,737$ ). Площадь под ROC-кривой составила  $0,530 \pm 0,091$  с 95% ДИ:  $0,352 - 0,709$ . Пороговое значение нейрофиламента после ХТ (пг/мл) в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 95,371 при значении нейрофиламента после ХТ (пг/мл) выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7% и 45,0%, соответственно.

Кроме того, мы провели корреляционный анализ взаимосвязи витамина В12\* с когнитивными нарушениями по шкале МоСА (Таблица 51).

Таблица 51 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи В12\*, гомоцистеина и МоСА

Показатели после ХТ	Характеристика корреляционной связи		P*
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	
В12* – МОСА	-0,260	<b>Слабая</b>	0,042
Гомоцистеин – МОСА	-0,033	Нет связи	0,797

\*Примечание: с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

При оценке связи когнитивных нарушений по шкале MoCA после ХТ и В12 была установлена слабой тесноты обратная связь, а с концентрацией гомоцистеина связь не обнаружена.

**Заключение:** полученные данные свидетельствуют о несоответствии жалоб пациентов, предъявляемых в 100% случаев против 87%, полученных при неврологическом осмотре. Клинические изменения затрагивали именно сенсорную сферу, с более показательными изменениями вибрационной чувствительности, дистальных рефлексов и ее влиянием на качество жизни пациентов после ХТ. Моторная сфера вовлекалась лишь в 7% на фоне приема доцетаксела. Специфическим феноменом для оксалиплатина была холодовая аллодиния. Степень выраженности нейротоксичности в основном была представлена 1-2 степенью по шкале NCI-CTCAE, а более тяжелые полинейропатии по шкале НДС возникали при применении химиотерапии с использованием оксалиплатина нежели паклитаксела/доцетаксела. Нейропатическая боль развивалась в 70% случаев с преобладанием у пациентов в группе органов ЖКТ. Результаты клинического осмотра, электрофизиологического и иммуногистохимического обследования подтверждали вовлечение, как тонких, так и толстых волокон при использовании препаратов платины и таксанов. Однако плотность ИЭНВ снижалась только при использовании оксалиплатина и не коррелировала с уровнем нейропатической боли по шкале ND4. Хотя при клиническом обследовании нами не было выявлено разницы между используемыми препаратами при разных локализациях солидных опухолей. Также были выявлены высокочувствительные и специфичные электрофизиологические маркеры для оценки ХИПН, а именно индекс SRAR и ПД икроножного нерва, которые коррелировали с клинической оценкой глубокой вибрационной чувствительности и не коррелировали с поверхностной. Мы обнаружили значимые изменения биологических маркеров: возрастание нейрофиламента и витамина В9 у пациентов со ЗНО органов ЖКТ и уменьшение витаминов В6, В12\*, гомоцистеина у пациентов со ЗНО органов

ЖКТ и органов МТ, зафиксировали наличие связи концентрации нейрофиламента, вит В6, В12\* и гомоцистеина с ХИПН, но не обнаружили взаимосвязи со степенью выраженности нейропатии.

Мы также наблюдали повышение уровня астении в группе пациентов с развитием ХИПН ( $p = 0,013$ ). И чем выше была степень ХИПН по шкале НДС, тем более значимо менялась астения ( $p = 0,016$ ). Нами было выявлено, что тревожность характерна для пациентов со ЗНО и не меняется на фоне терапии, а вот депрессия усиливается после ХТ и превалирует в группе пациентов женского пола. Мы обнаружили взаимосвязь между степенью выраженности ХИПН с депрессией и тревогой, когнитивными функциями, нежели просто с наличием полинейропатии, а связующим звеном между ними выступает психическая астения.

### 3.8. Клинико-инструментальный алгоритм

Основываясь на литературные данные мировых исследований, а также собственных результатов исследования разработан клинико-инструментальный алгоритм для пациентов с подозрением на ХИПН (Рисунок 28).

Так пациенты при подозрении на развитие ХИПН для подтверждения ПНП проходят неврологический осмотр и тестирование специализированными шкалам: степень нейротоксичности NCI-CTCAE, степень нейропатии НДС, наличие нейропатической боли ND4 и оценку мышечной силы MRC.

При выявлении классического длинно-зависимого паттерна ПНП у пациента после ХТ без факторов риска проводится протокол ЭМГ исследования с использованием индекса SRAR и ПД икроножного нерва для подтверждения вовлечения толстых волокон ХИПН.

При развитии длинно-зависимого паттерна с наличием факторов риска у пациента предполагается развитие сочетанной этиологии ХИПН. Таким

пациентам необходимо также провести ЭМГ с использованием индекса SRAR и ПД икроножного нерва и дообследования, исходя из состояния коморбидного фона, оперативного вмешательства, а также пересмотреть получаемую лекарственную терапию, которые способны вызвать и утяжелить течение ПНП.

При выявлении независимого от длины паттерна, учитывая красные флаги расширить исследование по известным протоколам ААЕМ 2005 года [81], Preston, Shapiro 2013 года на выбор врача функциональной диагностики.

### **Красные флаги:**

1. Быстрое прогрессирование симптоматики, которое выходит за рамки постепенного, симметричного зависимо от длины распределения.
2. Преобладание двигательных нарушений над чувствительными.
3. Асимметричность распределения неврологического дефицита (например вовлечение только одной конечности, одного нерва).
4. Преобладание поражения верхних конечностей над нижними.
5. Первично-демиелинизирующий тип повреждения волокон при ЭМГ, за исключением бортезамиба и ИКТ.

Далее данных пациентов исходя из клинической картины и изменений при ЭМГ (демиелинизирующий или аксональный вариант) продолжить поиск причин ПНП с использованием дополнительного спектра анализов.

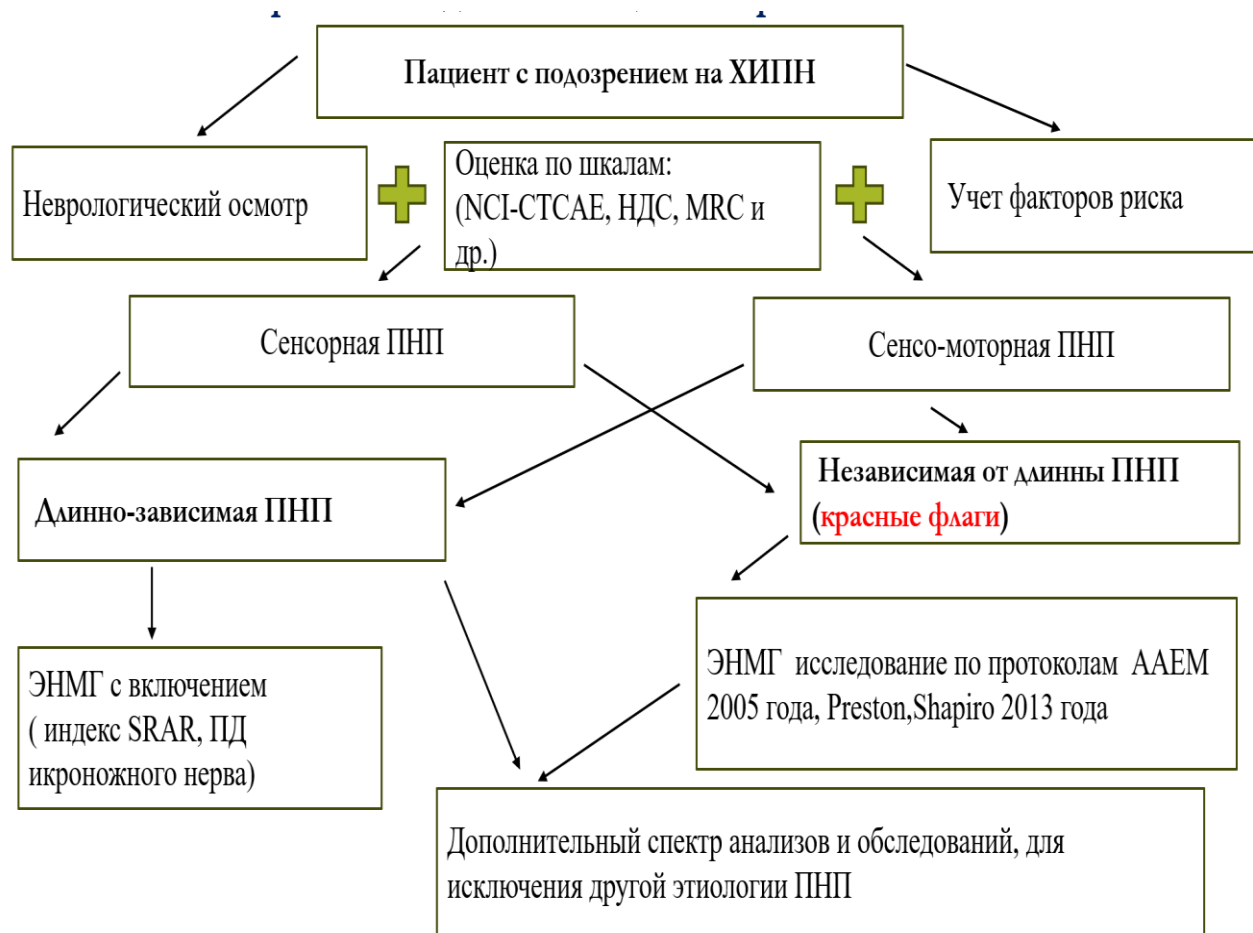


Рисунок 28 - Клинико-инструментальный алгоритм

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании проведен всесторонний анализ витаминного профиля, клинических, нейрофизиологических, иммуногистохимических данных у онкологических пациентов с ХИПН, связанной с нейротоксическим действием препаратов платины и таксанов, применяемых у больных с солидными ЗНО. Особое внимание в работе было уделено поиску маркеров развития ХИПН в зависимости от локализации рака и соответственно используемой терапии. Для повышения достоверности результатов из исследования целенаправленно исключены пациенты с известными факторами риска развития ХИПН. Это позволило более точно оценить реальное влияние нейротоксических препаратов платины и таксанов на периферическую нервную систему, так как наличие факторов риска может значительно усугублять проявления ПНП, затрудняя интерпретацию результатов и снижая их надежность. Так в исследовании SCOT [213] было продемонстрировано, что у пациентов с исходной нейропатией наблюдались более выраженные изменения как при острой, так и хронической ХИПН при этом симптомы оказались более стойкими, чем у пациентов без нее до назначения ХТ [213].

Таким образом, представленное исследование не только углубляет понимание нейротоксичности химиотерапевтических агентов, но и показывает ценные данные для разработки алгоритма диагностики и более безопасных и эффективных терапевтических стратегий для онкологических пациентов.

Из осмотренных нами 248 пациентов лишь 35% приняли участие в исследовании после соблюдения критериев включения и исключения. Так как у большинства пациентов онкологического профиля имеются сопутствующие состояния, способные самостоятельно вызывать нейропатию, а химиотерапия может служить пусковым механизмом для ее развития. Ограничением нашего исследования, явился возраст пациентов, потому как известно, что большую

когорту онкологии занимают возрастные пациенты (>60 лет), а в нашем исследовании их численность составляла 61%.

По данным метаанализа М. Seretny и соавторов проведена оценка появления ХИПН в зависимости от сроков после начала химиотерапевтического лечения и наблюдались в 68,1%, через три месяца в 60,0%, а через шесть месяцев в 30,0% случаев [110]. Таким образом максимальное проявление ХИПН регистрировались через 1-3 месяца. Однако мы фиксировали развитие нейропатии в **86%** случаев оцениваемое через **4,5 ± 1,02**, что коррелирует с исследованием Loprinzi с соавторами 2020 года [172], где частота встречаемости достигала до 89,4%, нежели по результатам ранее проведенного метаанализа.

В клинической картине у всех пациентов после ХТ превалировали полиневральные сенсорные жалобы разной модальности: такие как жжение, онемение, покалывание, ощущение холода и наличие крампи (**p < 0,001**). По литературным данным известно, что симптоматика ХИПН схожа при использовании разных агентов, однако существуют некоторые особенности в клинической картине и фенотипе, которые являются специфическими для каждого агента [34]. Так оксалиплатин связан с выраженной острой нейротоксичностью, которая вызывает парестезию, обусловленную холодом, а также мышечные судороги сразу после инфузии. Данные симптомы не встречаются у других платиновых агентов [163]. Особенностью проявлений острой оксалиплатиновой полинейропатии у наших пациентов со ЗНО органов ЖКТ была холодовая аллодиния 91%, что согласуется с литературными данными, по результатам которых она фиксировалась у большинства пациентов от 85% до 95% случаев [23, 65, 66]. В группе больных со ЗНО органов ЖКТ после ХТ преобладало ощущение холода нежели у пациентов со ЗНО органов МТ и ОД **p < 0,001, p = 0,020** соответственно. К тому же холодовая аллодиния наблюдалась в руках 32% и лице 48%, а в некоторых случаях отмечался спазм гортани 5%. Скорее всего это связано с незащищенными участками кожи лица и рук, которые

больше всего подвержены холодовому воздействию, а также проведением основной части исследования в холодное время года.

При оценке неврологического статуса выявлены изменения в сенсорной сфере у 86% пациентов ( $n=61$ ), с вовлечением нижних конечностей в 3 раза чаще верхних независимо от цитотоксического агента. При клинической оценке модальностей поверхностной и глубокой чувствительности изменения в большей степени касались всех видов поверхностной чувствительности как в ногах, так и в руках ( $p<0,001$ ), а вот изменения глубокой чувствительности преобладали в ногах ( $p<0,001$ ). Однако в исследовании А. Molassiotis с соавторами было выявлено в большей степени вовлечение верхних конечностей, нежели нижних [28]. Такие же данные были зарегистрированы в исследовании Р. Pachman с соавторами [69]. Однако к полученным выводам необходимо подходить с осторожностью, так как они сделаны на основании субъективных ощущений пациентов и применении только опросников, без клинической и нейрофизиологической оценки, и также не были исключены факторы риска развития ПНП.

По нашим данным моторный дефицит в виде легкой мышечной слабости по шкале MRC в разгибателях пальцев стоп возник лишь у 5 пациентов из 13 принимавших доцетаксел с карбоплатином, что соответствовало 7% от общего числа пациентов. В ранее опубликованных работах, при применении таксанов, а именно доцетаксела наблюдалось вовлечение двигательной системы, хотя сами авторы пишут об осторожности интерпретации полученных данных [28, 58], так как в дизайне исследований не исключались факторы риска развития ХИПН.

Также отмечали снижение карпорадиального и ахиллового рефлексов ( $p<0,0001$ ) после ХТ, что может указывать на изменение именно проприоцепции и поражении крупных быстропроводящих нервных волокон в составе периферических нервов. При оценке глубоких видов чувствительности изменения в ногах оказались выраженными ( $p<0,001$ ) по сравнению с руками ( $p=0,002$ ). А при оценке суставно-мышечного чувства изменения были обнаружены только в ногах ( $p<0,001$ ), в то время как руки оставались интактными. По литературным

данным считается, что снижение или потеря глубоких сухожильных рефлексов, особенно ахиллового и карпорадиального, является ранним признаком у большинства пациентов с ХИПН [100, 146].

Анализируя трофическую сферу, исследуя акроцианоз, гипергидроз, мраморность, сухость кожи и отечность после применения ХТ, отмечалось появление отеков ( $p = 0,014$ ), что является важной частью клинического осмотра, но не описывалось ранее в литературе.

Учитывая, что при диабетической ПНП, так и при ХИПН развивается болевая полинейропатия и развивается длинно-зависимая нейропатия с преимущественным вовлечением нижних конечностей, то для оценки степени тяжести ПНП мы использовали шкалу нейропатического дифункционального счета *НДС*, которая активно применяется для оценки диабетической ПНП. А степень нейротоксичности оценивали при помощи шкалы *NCI-CTCAE*, учитывая данные большинства исследований на онкологических больных [58, 100, 220]. Полученные результаты при применении двух шкал оказались сопоставимыми ( $p=0,709$ ). Таким образом шкала *НДС* может использоваться для оценки степени тяжести ХИПН. Но мы не получили взаимосвязи степени тяжести ПНП с локализацией ЗНО по шкале *НДС* ( $p = 0,124$ ). В нашей выборке преобладала 1 (40,8%) и 2 степень (45%) нейротоксичности по шкале *NCI-CTCAE*, что скорее всего обусловлено отсутствием факторов риска, которые приводят к более тяжелым ПНП, регистрируемых в работах [58, 100, 220].

Расчет кумулятивной дозы не проводился и не оценивалось ее влияния на ХИПН, так как в нашем исследовании использовалось множество комбинаций терапии и данный вопрос не был целью работы, тем более последние данные литературы показывают отсутствие влияния кумулятивной дозы [28, 160, 218].

Таким образом предполагаемый неврологический дефицит у пациента с ХИПН не должен оцениваться только на основании субъективных жалоб и опросников. А для объективизации данных обязательно необходим клинический осмотр и дополнительные методы исследования. Потому как дебют заболевания и

превалирование симптомов в верхних конечностях должен наводить клинициста на мысль о другой этиологии нейропатии [228].

Известно, что нейрофизиологические методы являются полезным инструментом для диагностики и оценки функционального повреждения ПНС. Однако стандартное электромиографическое исследование оценивает состояние только крупных миелинизированных волокон, но при этом дает нам информацию о типе повреждения волокон (моторные, сенсорные или и те и другие), о патофизиологии нейропатии (потере аксонов или миелина), а также о распространенности процесса (симметричном или асимметричном, мультифокальном вовлечении) [139]. Эти данные нам полезны для объективизации ХИПН, а также для проведения дифференциальной диагностики.

По литературным данным большинство исследований с использованием ЭМГ и разных протоколов, где оценивались ПД нижних и верхних конечностей, пришли к выводу, что при ХИПН чаще страдают сенсорные волокна нижних конечностей [12, 19, 30, 86, 87, 122, 157]. Так в исследовании, где пациенты получали именно паклитаксел и оксалиплатин, при ЭМГ подтверждалась симметричная, зависящая от длины, преимущественно аксональная сенсорная дистальная нейропатия [155]. Это согласуется с нашей работой, при которой моторные волокна оставались интактными, а изменения отмечались в сенсорных нервах нижних и верхних конечностей. При сравнении до и после ХТ мы отмечали снижение амплитуды ПД сенсорных волокон более 50% у 63% пациентов по поверхностному малоберцовому, у 41% пациентов по икроножному и лишь в 18% случаев по лучевому нервам. При попарном сравнении амплитуд ПД поверхностного малоберцового, икроножного и лучевого нервов и индекса SRAR до и после ХТ в зависимости от локализации и соответственно протокола лечения, мы обнаружили статистически значимые различия. Наблюдалось снижение амплитуды ПД, регистрируемое с по поверхностному малоберцового нерва у пациентов с использованием нейротоксических препаратов со ЗНО органов МТ ( $p < 0,0001$ ) и органов ЖКТ ( $p < 0,001$ ), а по икроножному нерву со

ЗНО органов МТ ( $p < 0,001$ ) и органов ЖКТ ( $p < 0,01$ ), а по лучевому нерву для органов ЖКТ и МТ ( $p < 0,001$ ) соответственно, и более выраженные изменения индекса SRAR в группе органов МТ ( $p = 0,001$ ).

Таким образом данные изменения ПД нервов (икроножного, поверхностного малоберцового и лучевого) и индекс SRAR может свидетельствовать о потере аксонов толстых сенсорных волокон, в большей степени выраженном у пациентов с использованием группы таксанов для лечения ЗНО органов МТ.

При анализе литературы только в работе Y. Guo и соавторы использовался индекс SRAR для оценки аксональной ПНП у пациентов онкологического профиля [205]. Целью исследования было определить чувствительность и специфичность индекса SRAR, амплитуды ПД икроножного и лучевого нервов, по результатам которого не было обнаружено значимой разницы, однако в нем не учитывались все факторы риска развития ПНП. Полученные нами данные не совсем согласуются с результатами выше описанного исследования, где выявлена низкая чувствительность менее 70% и сделан вывод, что SRAR не является самым чувствительным и наиболее специфичным маркером по сравнению с амплитудой ПД икроножного нерва, для которого специфичность снижалась на 7%, а чувствительность увеличивалась на 8% [205]. По нашим оценкам наиболее чувствительными и специфичными для прогнозирования развития ХИПН оказались амплитуда ПД икроножного нерва (73,7% и 84,6%), и индекс SRAR (73,7% и 75,0%), с равной чувствительностью, но с превалированием специфичности икроножного нерва на 9,6%. А амплитуда поверхностного малоберцового и лучевого нервов оказались высоко чувствительными 78,9%, 84,2%, но менее специфичными 67,3%, 55,8% соответственно. Это связано с включением в исследование пациентов без учета коморбидной патологии, способной вызвать ПНП, что и отмечают сами авторы исследования [205].

В представленной работе точкой cut-off с поправкой на индекс Юдена для SRAR было значение 0,49, что ближе результату 0,4, полученному в исследовании

на популяции с ПНП [207], нежели к значению 0,21, полученном при исследовании на здоровой популяции [204, 208]. Учитывая противоречивые данные значений индекса SRAR, необходимо проведение дальнейших исследований на более широкой выборке пациентов с определением нормативных значений.

Мы проанализировали дизайн и используемые статистические методы исследований, по результатам которых получены данные, отличающиеся от наших [28, 59]. Так в лонгитюдном исследовании А. Molassiotis с соавторами, где принимали участие 343 пациент и использовались таксаны, наблюдалось значительное снижение амплитуды ПД нервов верхних конечностей по сравнению с нижними, а также отмечалось существенное снижение амплитуды М-волны нижних конечностей по сравнению с верхними [28]. Однако у данного исследования наблюдалось ограничение, так как в нем не исключались факторы риска развития ПНП, о чем говорят сами авторы, поэтому невозможно оценить влияние именно ХТ, не исключив сопутствующей патологии. Тем более известно, что именно паранеопластические ПНП дебютируют с верхних конечностей [152]. В исследовании В. Myftiu. и соавторы на 120 пациентах с использованием препаратов платины и таксанов, где уже учитывались факторы риска были опубликованы данные о значимом снижении амплитуды ПД срединного, локтевого и икроножного нервов ( $p < 0,001$ ), а также снижение скорости проведения срединного ( $p < 0,001$ ) и локтевого ( $p < 0,05$ ) нервов в сравнении с исходными данными до ХТ. Но также были выявлены изменения по моторным волокнам: при использовании платины более выражено снижалась амплитуда М-волны локтевого нерва ( $p < 0,05$ ) и большеберцового нерва ( $p < 0,01$ ), а в комбинации с таксанами наблюдалось более выраженное снижение амплитуды М-волны большеберцового нерва [59]. При анализе полученных результатов мы пришли к выводу, что проводилось не попарное сравнение величин, а сравнение средних значений, что и привело к таким результатам. Также мы придерживаемся мнения, что срединный и локтевой нервы нельзя использовать для оценки ХИПН,

так как эти нервы максимально уязвимы для развития компрессионной нейропатии в типичных местах, что и было выявлено в нашем исследовании до использования ХТ. Так у 30 пациентов обнаружен синдромом карпального канала и у 12 синдром кубитального канала. Что касается нарушения проведения, выявленного в исследовании В. Муфтиу и соавторы [59], то не было учтено, что при типичном аксональном паттерне возможно снижение скорости проведения, развивающегося в результате обильной потери крупных миелинизированных волокон, а не первичной демиелинизации [139].

При сопоставлении электрофизиологических изменений с клинической картиной, по литературным данным известно, что амплитуда ПД сенсорных нервов отражает изменения именно глубоких видов чувствительности [74]. В представленном исследовании получены аналогичные результаты, так при оценке взаимосвязи ПД сенсорных нервов и SRAR от болевой и температурной чувствительности мы не получили статистически значимых изменений, а при оценке зависимости от вибрационной чувствительности и тактильной мы получили значимые изменения ( $p < 0,05$ ), что обосновано и подтверждает данные, что показатели амплитуды ПД сенсорных нервов отражают повреждение именно толстых волокон. Однако уровень чувствительности и специфичности для икроножного, поверхностного малоберцового нервов и SRAR составил 75,0%, 82,1%, 50,0% и 61,8%, 46,3%, 83,6% соответственно.

Мы получили взаимосвязь между степенью выраженности ХИПН и амплитудой ПД икроножного, поверхностного малоберцового нервов, индекса SRAR ( $p < 0,001$ ) и чем ниже фиксировалась амплитуда ПД сенсорных нервов, тем выше степень ПНП по шкале НДС. По имеющейся литературе аналогичный анализ не проводился.

В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи между амплитудой ПД сенсорных нервов и уровнем нейропатической боли по шкале DN4. Однако Cho K. H. и соавторы регистрировали снижение амплитуды ПД икроножного нерва в сравнении с исходными данными ( $p < 0,05$ ) до ХТ, и обнаружили корреляцию

между амплитудой ПД икроножного нерва и шкалой нейропатической боли. То есть, чем ниже была амплитуда ПД, тем выше баллы по шкале LANSS, но при этом выявили низкую чувствительность и специфичность 69,7% и 47,3% соответственно [68]. Это можно объяснить тем фактом, что LANSS оценивает как крупные миелинизированные нервные волокна (Аβ для тактильной), так и мелкие тонко-миелинизированные волокна (Аδ для болевой), а также включением в исследование пациентов только женского пола.

Для более полного понимания состояния периферической нервной системы при развитии ХИПН и выявления повреждений тонких волокон необходимо было использовать дополнительные методы исследования. Высокой чувствительностью и специфичностью обладает кожная биопсия с подсчетом плотности ИЭНВ. Согласно Лурия и его соавторов, плотность ИЭНВ следует сравнивать с данными здоровой популяции, которые колеблются от  $13,8 \pm 6,7/\text{мм}$  (среднее  $\pm$  SD) до  $9,8 \pm 3,6/\text{мм}$  (среднее  $\pm$  SD) [88]. В нашем исследовании мы обнаружили, что у пациентов со ЗНО до химиотерапии значения плотности ИЭНВ оказались значительно ниже нормы: в 1,7–2,4 раза для органов ЖКТ и в 1,6–2,3 раза для органов МТ. Это объясняется снижением плотности ИЭНВ у пациентов со ЗНО, что изначально отличает их от показателей здоровой популяции и говорит о специфике данной группы [8]. Похожие результаты получены ранее проведенной работе R. Velasco и др. [135].

Также мы получили достоверно значимую разницу между плотностью ИЭНВ до и после ХТ в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ ( $p=0,02$ ), в отличии от органов МТ ( $p=0,37$ ). Это может означать, что тонкие волокна чаще подвержены влиянию при применении препаратов платины (оксалиплатина), используемых при лечении ЗНО органов ЖКТ, в отличии от препаратов группы таксанов для ЗНО органов МТ. Наши данные по воздействию оксалиплатина подтверждают ранее проведенные исследования [49, 122]. В свою очередь в работе T. Krøigård и соавторы [86] не обнаружены изменения плотности ИЭНВ, тогда как M. J. Koskinen и соавторы [115] отмечали увеличение плотности ИЭНВ,

что объясняется текущей регенерацией мелких нервных волокон во время применения ХТ и способствует полученным расхождениям [167].

Для анализа наличия нейропатической боли выбрана шкала DN4, которая продемонстрировала эффективность оценки у пациентов с нейропатической и не нейропатической раковой болью [136]. В выбранной когорте больных НБ наблюдалась у 70,4% пациентов после ХТ  $Me=5,00$  (3,00–6,00) баллов. Наиболее часто встречалась легкая - в 39,4% случаев и умеренная степень выраженности боли - у 24% пациентов и наблюдалась в группе ЗНО ЖКТ у 39,5% больных, а органов МТ – в 22,5% случаев. Однако при проведении анализа зависимости нейропатической боли от локализации ЗНО статистических различий между группами по локализации опухоли не было выявлено ( $p=0,633$ ). К тому же НБ у пациентов с раком ЖКТ в 1,75 раз встречалась чаще, чем органов МТ, а снижение плотности ИЭНВ наблюдалось также при ЗНО органов ЖКТ. В то же время, интенсивность боли по ВАШ более 3 сантиметров регистрировалась в 78,9% случаев, с распределением на слабую 28,2%, умеренную 31,0%, выраженную 18,3% и нестерпимую 1,4%. Более высокие значения боли фиксировались у пациентов со ЗНО органов МТ: в 67% выраженная и в 65% умеренная степень. Это может быть связано с гендерными особенностями реакции на боль у пациент с раком органов МТ, где женщин было большинство [145]. Однако по уровню именно НБ нами не было получено статистически значимых различий между полами ( $p=0,676$ ): 5 баллов мужчины и 5 баллов женщины. Подобные результаты также были представлены в исследовании М. Nebuchennykh и др. (2009). Также интенсивность нейропатической боли была значительно выше у пациентов с НТВ по сравнению с теми, у кого наблюдалась нейропатия крупных или смешанных волокон. Однако в этом исследовании значимой корреляции с плотностью ИЭНВ получено не было [221].

Учитывая данные литературы, свидетельствующие о том, что потеря плотности ИЭНВ увеличивает риск развития нейропатической боли, тогда как регенерация нервных волокон может быть связана со снижением интенсивности

боли [198]. В нашем исследовании сравнивались, вышеописанные параметры, и не выявлено взаимосвязи между НБ и плотностью ИЭНВ ( $\rho = - 0,306$ ). Аналогичные результаты были получены во многих ранее проведенных работах [73, 82, 86, 194, 217]. Мы предполагаем, что отсутствие корреляции может быть объяснено несколькими факторами, включая не только ограниченный размер выборки пациентов и особенности дизайна проводимых ранее исследований и нашими результатами, но также по данным С. А. Meregalli и соавторов, стало известно, что панаксональный маркер PGP 9.5+ позволяет выявить лишь часть интраэпидермальных ноцицептивных пептидэргических волокон, чувствительных к данному маркеру [126]. Это может привести к недооценке истинной плотности иннервирующих волокон и, как следствие, к отсутствию значимой корреляции между нейропатической болью и плотностью ИЭНВ. Также стоит отметить, что использование только маркера PGP 9.5+ ограничивает понимание полной картины нейропатической боли, так как существует множество других факторов, которые могут влиять на восприятие боли и ее интенсивность. Например, генетические, физиологические и психологические аспекты также могут играть важную роль в развитии и восприятии боли у пациентов: повышение экспрессии определенных субъединиц натриевых каналов могут быть вовлечены в генерацию специфических симптомов нейропатической боли, вызванных нейротоксическими соединениями без признаков дегенерации ИЭНВ [196]. Кроме того полученные данные большого опроса населения указывают на то, что НБ ассоциируется со значительно более высокими уровнями депрессии, хронизации и снижением качества жизни [181]. То есть выраженность нейропатической боли может быть связана со многими факторами. Но нами не обнаружено взаимосвязи НБ с депрессией ( $\rho=0,360$ ), тревогой ( $\rho=0,457$ ) после ХТ, что вероятно обусловлено небольшой выборкой пациентов.

Основываясь на данных литературы само осознание наличия онкологического заболевания и получения психологически и физически тяжелой терапии, приводят к длительному стрессу, руминации и появлению симптомов

депрессии и тревоги, патологической утомляемости и когнитивным нарушениям. А возникновение ХИПН в свою очередь может способствовать появлению или усугублению описанной выше симптоматики, а также служить постоянным напоминанием об основном заболевании. Поэтому важно оценивать в комплексе ХИПН и вовремя прибегать к коррекции психоэмоциональных нарушений.

Патологическая утомляемость и астенизация является наиболее распространенным симптомом, испытываемым пациентами в течение всего времени борьбы с раком. Так по нашим данным по шкале MFI 20 общий балл астении после применения ХТ значимо возрастал ( $p=0,009$ ) у 38% пациентов до 58% пациентов. При этом только в группе ЗНО органов МТ были зафиксированы значимые изменения ( $p = 0,005$ ) до ХТ  $Me=29$  ( $Q_1 - Q_3$ ; 24,00 – 48,50) баллов, после ХТ  $Me=56,5$  ( $Q_1 - Q_3$ ; 31,00 – 66,75) баллов, и преобладали у женщин ( $p < 0,001$ ) до ХТ  $Me=38,00$  ( $Q_1 - Q_3$ ; 27,00 – 52,00), после ХТ  $Me = 57,00$  ( $Q_1 - Q_3$ ; 40,00 – 68,00). Проводя анализ изменения формирования общего балла астении после ХТ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, мы наблюдали увеличение ее взаимосвязи с психической астенией, где  $r$  до/после ХТ соответствовало значениям 0,285/0,639, что объясняется возрастанием чувствительности пациентов к психологическим аспектам своего состояния после лечения. А уменьшение связи с мотивацией 0,740/0,665 свидетельствует о том, что пациенты после химиотерапии способны испытывать меньшее желание активизироваться и вероятно обусловлено общим состоянием здоровья или изменениями в восприятии своего состояния. Увеличение взаимосвязи астении с пониженной активностью 0,802/0,902 может указывать на то, что усталость становится более выраженной и заметной в контексте физической активности после химиотерапии. Мы также наблюдали, что уровень астении превалировал в группе пациентов с развитием ХИПН ( $p = 0,013$ ). И чем проявления ХИПН были интенсивнее по шкале НДС, тем более значимо менялась астения ( $p = 0,016$ ). По результатам полученных данных выраженность астении взаимосвязана со степенью выраженности ХИПН.

В наблюдаемой когорте пациентов после ХТ возрастает процент пациентов с депрессией (с 28% до 49%), а вот с тревогой практически не меняется (с 80% до 79%). При этом тревога и депрессия коррелировали между собой ( $p = 0,827$ ). Это может указывать на то, что ХТ влияет на уровень депрессии, а вот развитие тревоги, вызывает сам рак. Депрессия у наших пациентов была значимо выражена у женщин ( $p < 0,001$ ), в отличии от мужчин. Однако тревога не имела связи с полом. Похожие данные были получены в работе А. J. Ferrari и др. 2013 года, где женщины в два раза чаще испытывали депрессию, чем мужчины [97], а в работе L. E. Carlson и др. 2004 года не было обнаружено гендерных различий по симптомам тревоги [103].

В представленной работе значимо менялся уровень депрессии у пациентов со злокачественными новообразованиями ОД ( $p = 0,042$ ) до ХТ  $Me=3,00$  ( $Q_1 - Q_3$ ; 1,00-5,00), после ХТ  $Me=6,00$  ( $Q_1 - Q_3$ ; 2,75-10,00) и ОМТ ( $p = 0,002$ ) до ХТ  $Me=3,50$  ( $Q_1 - Q_3$ ; 1,00-6,00), после ХТ  $Me=6,00$  ( $Q_1 - Q_3$ ; 5,00-10,00), но не тревоги. Похожие данные были опубликованы М. J. Massie и др. в 2004 году, где пациенты с раком легких и молочной железы были более подвержены депрессии [123]. Следовательно пол и локализация ЗНО может сказываться на развитии депрессии, но не тревоги. Также по нашим данным не только наличие ХИПН ( $p < 0,001$ ), но и степень ее выраженности усугубляли картину депрессии (умеренная  $p=0,003$ , выраженная  $p=0,016$ ), в отличие от тревоги, где не было выявлено связи ( $p=0,224$ ), но только при выраженной степени ХИПН ( $p=0,016$ ) происходило усугубление тревоги. Таким образом связь именно степени выраженности ХИПН с депрессией и тревогой более очевидна, тогда как само наличие полинейропатии не всегда влияло на психоэмоциональную сферу.

В представленной работе отмечалось снижение когнитивных функций ниже 26 баллов у 62% пациентов после ХТ, которые значимо изменялись у пациентов со ЗНО органов ЖКТ ( $p = 0,012$ ), в отличие от других локализаций. Анализируя полученные результаты, мы это связываем с обнаруженной в исследовании X. Ren и др. способностью 5-фторурацила, применяемого в схемах лечения ЗНО органов

ЖКТ, проникать через ГЭБ и влиять напрямую на тело нейрона в ЦНС [164]. Также не было зафиксировано взаимосвязи снижения когнитивных функций по шкале MoCA с возрастом, что также было подтверждено данными литературы К. D. Hodgson и др. [17] и М. С. Janelins и др. [170], но опровергнуто R. T. Morin, где выявлена связь когнитивных функций с пожилым возрастом [131]. При этом обнаруженное влияние именно женского пола ( $p = 0,032$ ) на ухудшение когнитивных функций по нашим данным оказалось очевидным, учитывая гендерные различия в уровне депрессии. Ранее в исследованиях изменения когнитивных функций связывали с применением анастрозола у пациентов с раком молочной железы [154], в отличие от нашего исследования с использованием платины и таксанов. Однако не обнаружена корреляция между снижением когнитивных функций и тревогой, депрессией, но получена значимая взаимосвязь с психической астенией ( $p = 0,009$ ).

Нами не обнаружено связи наличия ХИПН с ухудшением когнитивных функций у обследованных пациентов, а только степень выраженности полинейропатии ( $p=0,034$ ) сказывалась на их снижении.

Таким образом мы предполагаем по полученным данным, что именно степень выраженности ХИПН влияет на появления когнитивного дефицита, усугубляет уровень тревоги и депрессии, а психическая астения является основным связующим звеном между ними.

Учитывая исследования последних лет по поиску специфического маркера аксональной дегенерации, который позволит прогнозировать ухудшение состояния пациента произведен прорыв [206]. Так NFL и периферин, оказались в центре внимания исследователей в области нейроонкологии с 2020 года [38, 133, 158, 193]. Мы также провели оценку с использованием метода иммуноферментного анализа NFL и периферина, и обнаружили повышение уровня ( $p<0,0003$ ) NFL в общей когорте пациентов после ХТ, но получили нулевую концентрацию периферина как до, так и после ХТ. Однако при проведении более углубленного анализа в подгруппах со ЗНО, мы выявили значимое повышение NFL только у пациентов со ЗНО органов ЖКТ

(оксалиплатин). Хотя в ранее проведенных исследованиях были обнаружены повышения концентрации как при использовании оксалиплатина [193], так и паклитаксела и цисплатина [133] и зависимость от степени выраженности ХИПН [133]. В нашем исследовании мы зафиксировали взаимосвязь с развитием ХИПН, но не обнаружили зависимости от степени выраженности ПНП. Возможно, это обусловлено именно применением метода ИФА, а также тем, что более тяжелые ХИПН развиваются при наличии факторов риска, а в нашей работе они были исключены. В любом случае NFL показал свою значимость особенно у пациентов с использованием препаратов платины, но требует дальнейшего изучения в этой области с определением наиболее чувствительной методики для данных маркеров.

Недостаток витаминов группы В (В1, В6 и В12) является установленным фактором риска для развития периферической нейропатии [200]. А некоторые исследователи даже рекомендуют проводить скрининг этих витаминов перед началом химиотерапии на обнаружение дефицитов [227]. Учитывая появление обоснованных данных в научной литературе о влиянии как злокачественных новообразований, так и химиотерапии на уровень витаминов группы В, мы провели оценку их концентрации до и после применения нейротоксической терапии у пациентов с опухолями солидной локализации.

Изначально нами предполагалось развитие снижения концентрации витаминов В1, В6 и В12 у пациентов с ЗНО органов ЖКТ, обусловленное локализацией рака и проведением оперативного вмешательства. Используя методику ИФА, обнаружено значительное снижение концентраций витаминов В6 ( $p < 0,0001$ ) и В12 ( $p < 0,0009$ ), а также гомоцистеина ( $p < 0,0001$ ) после применения ХТ у всех пациентов. Это может свидетельствовать о негативном влиянии химиотерапии на уровень указанных витаминов, вероятно, в результате нарушения их всасывания из-за развития симптомов мальабсорбции [140, 165, 236]. Кроме того, снижение уровня пиридоксина может быть связано с воздействием препаратов платины, которые применяются в схемах лечения ЗНО

органов ЖКТ(оксалиплатин) и органов МТ (цисплатин, карбоплатин), что было описано в соответствующих исследованиях [190, 209].

Снижение концентрации витаминов В6 ( $p<0,001$ ), В12\* ( $p=0,015$ ) и гомоцистеина ( $p<0,001$ ), способствовало развитию неврологических расстройств у пациентов с раком после химиотерапии. Отсутствие изменений уровня витамина В1 ( $p=0,070$ ) до ХТ  $Me=131,85$  ( $Q_1 - Q_3; 98,81 - 187,01$ ), после ХТ  $Me=117,88$  ( $Q_1 - Q_3; 63,06 - 142,93$ ) в общей выборке и подгруппах по локализации, а также наблюдаемое повышение уровня витамина В9 ( $p<0,040$ ) до ХТ  $Me=11816,29$  ( $Q_1 - Q_3; 10276,37 - 14343,13$ ), после ХТ  $Me=16648,74$  ( $Q_1 - Q_3; 12808,02 - 21967,89$ ) у пациентов с раком ЖКТ, могут указывать на необходимость дальнейшего изучения изменений концентрации данных витаминов у пациентов со ЗНО. Возможно снижение тиамин происходит только у пациентов с гематологическими заболеваниями из-за его ускоренного использования атипичными клетками [222]. А объяснить повышение фолиевой кислоты на фоне ХТ на сегодняшний момент не представляется возможным и не описано ни в одном исследовании и требует дальнейшего изучения. В любом случае данные феномены требуют дополнительного изучения. Полученные изменения концентрации витаминов могут свидетельствовать о специфических метаболических изменениях, происходящих в организме в ответ на рак и химиотерапию, которые вероятно влияют на синтез и потребление этих витаминов. Данные результаты подчеркивают необходимость более широких и глубоких исследований для понимания взаимосвязи между уровнем витаминов группы В, типами рака и реакцией на химиотерапию. Это позволит разработать рекомендации по скринингу и коррекции дефицитов витаминов у пациентов, что может улучшить качество их жизни и снизить риск неврологических осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. В клинической картине у пациентов с ХИПН на фоне применения препаратов платины и таксанов, преобладает длительно зависящая сенсорная нейропатия в 86% случаев. При этом вовлеченность волокон зависит от применяемой терапии при разной локализации ЗНО. Моторные волокна страдают в 7% случаев при использовании доцетаксела. Развитие холодовой аллодинии характерно для оксалиплатина.

2. По данным электромиографии при развитии ХИПН вовлекаются аксоны толстых сенсорных волокон преимущественно нижних конечностей: в 65% снижалась амплитуда ПД при регистрации с поверхностного малоберцового и в 41% икроножного нервов. Амплитуда ПД икроножного нерва и SRAR показали высокую чувствительность (73,7%; 73,7%) и специфичность (84,6%;75,0%) и могут использоваться для диагностики поражения толстых волокон ХИПН у пациентов с солидными ЗНО.

3. Снижение плотности ИЭНВ характерно для препаратов платины у пациентов со ЗНО органов ЖКТ, в отличие от группы таксанов и зависит от степени выраженности нейропатии. Изменения плотности ИЭНВ с использованием маркера PGP 9,5+ не отражает наличие нейропатической боли. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования в данной области с применением комплексных подходов в оценке иннервации для лучшего понимания развития нейропатической боли при ХИПН.

4. Тревога свойственна пациентам онкологического профиля и ХТ не оказывает влияния на частоту ее встречаемости до ХТ 80% после ХТ 79%. Астения присутствует до ХТ у 38%, а депрессия у 28% пациентов с солидными ЗНО, при этом усталость после ХТ усиливается за счет нарастания общей физической, психической астении и пониженной активности. Депрессия и астения значительно возрастает у пациентов со ЗН органов МТ и женского пола на фоне ХТ, не влияет на уровень тревоги. Психоэмоциональные нарушения зависят не только

от наличия, но и степени выраженности нейропатии. Своевременная коррекция данных состояний у онкологических больных в ежедневной клинической практике, позволит улучшить качество жизни пациента.

5. Динамическое исследование концентрации нейрофиламентов как маркера аксональной дегенерации может использоваться у пациентов с ХИПН с высокой чувствительностью 85,7%, но не является специфичным методом 45%. Методика ИФА не позволяет определять концентрацию периферина у пациентов с нейропатией. На фоне ХТ отмечается снижение концентрации витаминов В6 и В12 и гомоцистеина, которое не зависит от используемого препарата и локализации опухоли, и влияет на развитие ХИПН. Следовательно тестирование витаминов группы В имеет клиническую ценность у онкологических пациентов, поскольку при своевременной корректировке их изменений можно нивелировать риски развития дефицитных ПНП и улучшить качество жизни пациента.

6. Разработанный клинико-инструментальный алгоритм с использованием системы «красных флагов» позволяет оптимизировать диагностику ХИПН и может использоваться в реальной клинической практике.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявлять группу пациентов высокого риска развития ХИПН со злокачественными новообразованиями, которым запланирована нейротоксическая химиотерапия. Для этого необходимо прицельно исключать факторы риска: наличие заболеваний и прием лекарственных препаратов способных вызвать ПНП, дефицитные состояния, возраст старше 65 лет. Данной группу вести совместно с профильными специалистами до и после ХТ.

2. Целесообразно осуществлять мониторинг пациентов с появлением полиневритических жалоб используя электрофизиологические маркеры (индекс SRAR и ПД икроножного нерва)

3. При наличии «красных флагов», проводить дифференциальный поиск альтернативных причин ПНП с использованием расширенного протокола ЭМГ исследования.

4. Всем пациентам со ЗНО необходимо проводить скрининговое обследование психоэмоциональной сферы для своевременной коррекции.

5. Целесообразно проводить оценку уровня витаминов на этапе до и после проведения химиотерапии для своевременной коррекции.

6. Для мониторинга ХИПН возможно использовать оценку уровня легкой цепи нейрофиламента.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АТФ - аденозинтрифосфата
- АФК - активных форм кислорода
- ДГ - дорсального ганглия
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ - желудочно-кишечного тракта
- ЗНО - злокачественное новообразование
- ИГХ - иммуногистохимический
- ИМТ - индекс массы тела
- IL 1 $\beta$  - интерлейкин 1 $\beta$
- IL-6 - интерлейкин 6
- ИФА - иммуноферментного анализа
- ИЭНВ - интраэпидермальные нервные волокна
- CGRP - кальцитонин ген родственного пептида
- КФК - креатининфосфокиназа
- МТ - малого таза
- ММП - металлопептидазы
- НДС - нейропатический дисфункциональный счет
- NAD<sup>+</sup> - никотинамидадениндинуклеотид домен
- ОД - органов дыхания
- ПЗКК - потенциал зависимые калиевые каналы
- ПЗНК - потенциал зависимые натриевые каналы
- ПЗКаК - потенциал зависимые кальциевые каналы
- ПНП - полинейропатию
- ПНС - периферическая нервная система
- SP - субстанции P
- TRP - транзитного рецепторного потенциала
- VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

FGF - фактор роста фибробластов

TLR - Toll-подобный рецептор

TNF- $\alpha$  - фактор некроза опухоли  $\alpha$

TGF- $\beta$ 1 - трансформирующий фактор роста

TRP - ионных каналов переходного рецепторного потенциал

ППТ - площадь поверхности тела

ХИПН - химиоиндуцированная полинейропатия

ХТ - химиотерапия

ЭМГ - электромиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией / Н. А. Супонева [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – № 1 (13). – С. 68–74.
2. Витамины группы В и гомоцистеин у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями до назначения химиотерапии / О. А. Тихонова, Д. С. Дружинин, Л. С. Литвинова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – № 7. – С. 55–59.
3. Клинические проявления полинейропатии у онкологических больных на фоне химиотерапии и возможности их фармакокоррекции (Результаты наблюдательной программы Посейдон) / И. А. Золотовская [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – № 2 (8). – С. 137–144.
4. Копишинская, С. В. Иммуногистохимическое исследование кожного биоптата с подсчетом С-волокон в диагностике полиневропатии / С. В. Копишинская, А. В. Густов, Т. В. Колчанова // Архив патологии. – 2015. – № 2 (77). – С. 43.
5. Нейропатия тонких волокон / Н. А. Супонева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – № 11. – С. 73–79.
6. Нейротоксичность как побочный эффект при использовании таксанов у онкологических больных / Е. В. Ткаченко [и др.]. // Российский журнал боли. – 2020. – № 3 (18). – С. 48-53.
7. Пилипенко, П. И. Нейровоспаление и химиоиндуцированная периферическая нейропатия / П. И. Пилипенко, В. Е. Войтицкий, Ю. А. Добреско // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – № 2 (42). – С. 4-9.
8. Поражение тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией / О. А. Тихонова, Д. С. Дружинин, О. П. Тучина [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2024. – № 1 (14). – С. 25-33.

9. Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы) / О. А. Тихонова, Д. С. Дружинин, А. М. Тынтерова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – № 1 (13). – С. 10-21.
10. Супонева, Н. А. Применение витамина В12 у онкологических больных / Н. А. Супонева, Д. А. Гришина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – № 4 (122). – С. 31-35.
11. Сывороточные белки как предикторы развития химиоиндуцированной полинейропатии / О. А. Тихонова, Е. С. Дружинина, О. П. Тучина [и др.] // Русский биотерапевтический журнал. – 2024. – № 3 (23). – С. 18-25.
12. Холодова, Н. Б. Клинические и электронейромиографические особенности постхимиотерапевтической полинейропатии / Н. Б. Холодова, Ю. А. Понкратова, М. В. Синкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – № 9 (117). – С. 59-66.
13. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия на фоне применения ингибиторов контрольных точек: клинические наблюдения / О. А. Тихонова, Д. С. Дружинин, Е. С. Дружинина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2024. – № 1 (18). – С. 98–104.
14. Чубыкина, С. В. Нейропатическая боль, вызванная токсическим влиянием химиотерапии, у пациентов со злокачественными новообразованиями / С. В. Чубыкина, М. Ю. Татарина, Г. Г. Авакян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – № 5 (123). – С. 7-12.
15. Чубыкина, С. В. Полинейропатия, индуцированная применением препаратов платины у онкологических больных / С. В. Чубыкина, М. Ю. Татарина, Г. Г. Авакян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – № 7 (123). – С. 19-24.
16. A comparison of simple single-item measures and the common toxicity criteria in detecting the onset of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer / R. F. Morton [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – № 16. – Suppl. (23). – P. 8087–8087.

17. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer / K. D. Hodgson [et al.] // *Cancer Treatment Reviews*. – 2013. – № 3 (39). – P. 297–304.
18. A pain in the skin. Regenerating nerve sprouts are distinctly associated with ongoing burning pain in patients with diabetes / E. Galosi [et al.] // *European Journal of Pain*. – 2018. – № 10 (22). – P. 1727–1734.
19. A prospective study of chronic oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colon cancer: long-term outcomes and predictors of severe oxaliplatin-induced neuropathy / S.-H. Kim [et al.] // *Journal of Clinical Neurology*. – 2018. – № 1 (14). – P. 81.
20. A randomised, placebo-controlled trial assessing the efficacy of an oral B group vitamin in preventing the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) / J. M. Schloss [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2017. – № 1 (25). – P. 195–204.
21. Activation and functional modulation of satellite glial cells by oxaliplatin lead to hyperexcitability of sensory neurons in vitro / L.-I. Schmitt [et al.] // *Molecular and Cellular Neuroscience*. – 2020. – Vol. 105. – P. 103499.
22. Acute changes in nerve excitability following oxaliplatin treatment in mice / P. G. S. Makker [et al.] // *Journal of Neurophysiology*. – 2020. – № 1 (124). – P. 232–244.
23. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability / R. H. Wilson [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – № 7 (20). – P. 1767–1774.
24. Alterations in brain neurocircuitry following treatment with the chemotherapeutic agent paclitaxel in rats / C. F. Ferris [et al.] // *Neurobiology of Pain (Cambridge, Mass.)*. – 2019. – Vol. 6. – P. 100034.
25. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat / C. M. Peters [et al.] // *Brain Research*. – 2007. – № 1168. – P. 46–59.
26. Anticancer drug oxaliplatin induces acute cooling-aggravated neuropathy via sodium channel subtype Na V 1.6-resurgent and persistent current / R. Sittl [et al.] //

Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2012. – № 17 (109). – P. 6704–6709.

27. Anxiety and depression mediate the association between chemotherapy-induced peripheral neuropathy and fatigue: Results from the population-based PROFILES registry / C. S. Bonhof [et al.] // *Psycho-Oncology*. – 2019. – № 9 (28). – P. 1926–1933.

28. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy / A. Molassiotis [et al.] // *BMC Cancer*. – 2019. – № 1 (19). – P. 132.

29. Argyriou, A. A. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature / A. A. Argyriou, G. Iconomou, H. P. Kalofonos // *Blood*. – 2008. – № 5 (112). – P. 1593–1599.

30. Argyriou, A. A. The Usefulness of Nerve Conduction Studies in Objectively Assessing Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy / A. A. Argyriou, P. Polychronopoulos, E. Chroni // *The Oncologist*. – 2007. – № 11 (12). – P. 1371–1372.

31. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review / M. L. Madsen [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2019. – № 3 (84). – P. 471–485.

32. Assessing anxiety and depression in cancer patients / F. Milligan [et al.] // *British Journal of Nursing*. – 2018. – № 10 (27). – P. S18–S23.

33. Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire / E. M. Lavoie Smith [et al.] // *Quality of Life Research*. – 2013. – № 10 (22). – P. 2787–2799.

34. Axonal degeneration in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: clinical and experimental evidence / S. B. Park [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2023. – № 11 (94). – P. 962–972.

35. Banach, M. Chemotherapy-induced neuropathies—a growing problem for patients and health care providers / M. Banach, J. K. Juranek, A. L. Zygulska // *Brain and Behavior*. – 2017. – № 1 (7). – P. e00558.
36. Beijers, A. J. M. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration / A. J. M. Beijers, F. Mols, G. Vreugdenhil // *Supportive Care in Cancer*. – 2014. – № 7 (22). – P. 1999–2007.
37. Bibliometric Analysis Reveals a 20-Year Research Trend for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / J. Gu [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 793663.
38. Blood neurofilament light chain as a biomarker for monitoring and predicting paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with gynecological cancers / S.-H. Kim [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 942960.
39. Bortezomib-Associated Demyelinating Neuropathy—Clinical and Pathologic Features / S. P. Thawani [et al.] // *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. – 2015. – № 4 (16). – P. 202–209.
40. Brzeziński, K. Chemotherapy-induced polyneuropathy. Part I. Pathophysiology [Polish version: Polineuropatia wywołana chemioterapią. Część I. Patofizjologia p. 79] / K. Brzeziński // *Współczesna Onkologia*. – 2012. – № 1. – P. 72–85.
41. Burgess, B. L. Neurofilament light as a predictive biomarker of unresolved chemotherapy-induced peripheral neuropathy in subjects receiving paclitaxel and carboplatin / B. L. Burgess, E. Cho, L. Honigberg // *Scientific Reports*. – 2022. – № 1 (12). – P. 15593.
42. Cancer-related cognitive impairment (CRCI), depression and quality of life in gynecological cancer patients: a prospective study / N. De Rosa [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2021. – № 6 (303). – P. 1581–1588.
43. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 / K. D. Miller [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2019. – № 5 (69). – P. 363–385.

44. Carozzi, V. A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? / V. A. Carozzi, A. Canta, A. Chiorazzi // *Neuroscience Letters*. – 2015. – Vol. 596. – P. 90–107.
45. Cashman, C. R. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies / C. R. Cashman, A. Höke // *Neuroscience Letters*. – 2015. – Vol. 596. – P. 33–50.
46. Causes, consequences and public health implications of low B-Vitamin status in ageing / K. Porter [et al.] // *Nutrients*. – 2016. – № 11 (8). – P. 725.
47. Cavaletti, G. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: still far from a painless gain / G. Cavaletti, E. Nobile-Orazio // *Haematologica*. – 2007. – № 10 (92). – P. 1308–1310.
48. Changes in the nutritional status of nine vitamins in patients with esophageal cancer during chemotherapy / L.-Q. Liang [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – № 19 (27). – P. 2366–2375.
49. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies / T. Krøigård [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2014. – № 4 (21). – P. 623–629.
50. Chemotherapy-induced pain and neuropathy: a prospective study in patients treated with adjuvant oxaliplatin or docetaxel / L. Ventzel [et al.] // *Pain*. – 2016. – № 3 (157). – P. 560–568.
51. Chemotherapy-induced pain is promoted by enhanced spinal adenosine kinase levels through astrocyte-dependent mechanisms / C. Wahlman [et al.] // *Pain*. – 2018. – № 6 (159). – P. 1025–1034.
52. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a narrative review and proposed theoretical model / K. T. Lee [et al.] // *Cancers*. – 2024. – № 14 (16). – P. 2571.

53. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: epidemiology, pathomechanisms and treatment / J. Burgess [et al.] // *Oncology and Therapy*. – 2021. – № 2 (9). – P. 385–450.
54. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity assessment: A critical revision of the currently available tools / G. Cavaletti [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2010. – № 3 (46). – P. 479–494.
55. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update / A. A. Argyriou [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2012. – № 1 (82). – P. 51–77.
56. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis / S. B. Park [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2013. – № 6 (63). – P. 419–437.
57. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: management informed by pharmacogenetics / A. A. Argyriou [et al.] // *Nature Reviews Neurology*. – 2017. – № 8 (13). – P. 492–504.
58. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity can be misdiagnosed by the National cancer institute common toxicity scale / B. Frigeni [et al.] // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2011. – № 3 (16). – P. 228–236.
59. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in patients receiving 4-6 cycles of platinum-based and taxane-based chemotherapy: a prospective, single-center study from kosovo / B. Myftiu [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2022. – Vol. 28. – P. e937856.
60. Chong, P. S. T. Technology literature review: Quantitative sensory testing / P. S. T. Chong, D. P. Cros // *Muscle & Nerve*. – 2004. – № 5 (29). – P. 734–747.
61. Cioroiu, C. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / C. Cioroiu, L. H. Weimer // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2017. – № 6 (17). – P. 47.
62. Cisplatin induced mitochondrial DNA damage in dorsal root ganglion neurons / J. L. Podratz [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2011. – № 3 (41). – P. 661–668.

63. Cisplatin-induced neuropathic pain is mediated by upregulation of N-type voltage-gated calcium channels in dorsal root ganglion neurons / M. Leo [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2017. – Vol. 288. – P. 62–74.
64. Clinical and genetic predictors of paclitaxel neurotoxicity based on patient-versus clinician-reported incidence and severity of neurotoxicity in the ICON7 trial / S. B. Park [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – № 11 (28). – P. 2733–2740.
65. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III Trial N08CB (Alliance) / D. R. Pachman [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – № 30 (33). – P. 3416–3422.
66. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: A prospective study in 170 patients with colorectal cancer / A. A. Argyriou [et al.] // *Cancer*. – 2013. – № 2 (119). – P. 438–444.
67. Comparative study of the mode of action of clinically approved platinum-based chemotherapeutics / S. Schoch [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – № 18 (21). – P. 6928.
68. Comparison of Clinical Symptoms and Neurophysiological Findings in Patients With Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy / K. H. Cho [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – C. 838302.
69. Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy (Alliance A151505) / D. R. Pachman [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2016. – № 12 (24). – P. 5059–5068.
70. Comprehensive Audiometric Analysis of Hearing Impairment and Tinnitus After Cisplatin-Based Chemotherapy in Survivors of Adult-Onset Cancer / R. D. Frisina [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – № 23 (34). – P. 2712–2720.
71. Concomitant Medications and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / L. Sánchez-Barroso [et al.] // *The Oncologist*. – 2019. – № 8 (24). – P. e784–e792.

72. Corneal Confocal Microscopy in the Diagnosis of Small Fiber Neuropathy: Faster, Easier, and More Efficient Than Skin Biopsy? / M. V. Lukashenko [et al.] // *Pathophysiology*. – 2021. – № 1 (29). – P. 1–8.
73. Correlates of epidermal nerve fiber densities in HIV-associated distal sensory polyneuropathy / L. Zhou [et al.] // *Neurology*. – 2007. – № 24 (68). – P. 2113–2119.
74. Correspondence between neurophysiological and clinical measurements of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: secondary analysis of data from the CI-PERINOMS study / K. A. Griffith [et al.] // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2014. – № 2 (19). – P. 127–135.
75. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas / A. Freites-Martinez [et al.] // *Actas Dermo-Sifiliográficas*. – 2021. – № 1 (112). – P. 90–92.
76. Cundari, S. Thalidomide Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Actual Status and New Perspectives with Thalidomide Analogues Derivatives / S. Cundari, G. Cavaletti // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2009. – № 7 (9). – P. 760–768.
77. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy / L. R. M. Raasing [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2021. – № 2 (8). – P. 185–207.
78. Demos-Davies, K. Cancer related cognitive impairment: a downside of cancer treatment / K. Demos-Davies, J. Lawrence, D. Seelig // *Frontiers in Oncology*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1387251.
79. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / F. H. Hausheer [et al.] // *Seminars in Oncology*. – 2006. – № 1 (33). – P. 15–49.
80. Diagnosis, treatment and long-term management of vitamin b12 deficiency in adults: a delphi expert consensus / R. Obeid [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – № 8 (13). – P. 2176.
81. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic

- Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation / J. D. England [et al.] // *Neurology*. – 2005. – № 2 (64). – P. 199–207.
82. Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? / A. Truini [et al.] // *Pain*. – 2014. – № 4 (155). – P. 828–832.
83. Duggett, N. A. Paclitaxel-induced painful neuropathy is associated with changes in mitochondrial bioenergetics, glycolysis, and an energy deficit in dorsal root ganglia neurons / N. A. Duggett, L. A. Griffiths, S. J. L. Flatters // *Pain*. – 2017. – № 8 (158). – P. 1499–1508.
84. Dynamic Plasticity of Axons within a Cutaneous Milieu / C. Cheng [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2010. – № 44 (30). – P. 14735–14744.
85. Dysregulation of sphingolipid metabolism contributes to bortezomib-induced neuropathic pain / K. Stockstill [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2018. – № 5 (215). – P. 1301–1313.
86. Early changes in tests of peripheral nerve function during oxaliplatin treatment and their correlation with chemotherapy-induced polyneuropathy symptoms and signs / T. Krøigård [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2020. – № 1 (27). – P. 68–76.
87. Early predictors of oxaliplatin-induced cumulative neuropathy in colorectal cancer patients / R. Velasco [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2014. – № 4 (85). – P. 392–398.
88. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society / G. Lauria [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2010. – № 7 (17). – P. 903–912.
89. Fallon, M. T. Neuropathic pain in cancer / M. T. Fallon // *British Journal of Anaesthesia*. – 2013. – № 1 (111). – P. 105–111.

90. Flatters, S. J. L. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review / S. J. L. Flatters, P. M. Dougherty, L. A. Colvin // *British Journal of Anaesthesia*. – 2017. – № 4 (119). – P. 737–749.
91. Folate, folic acid, and chemotherapy-induced toxicities: A systematic literature review / N. R. K. Zwart [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2023. – Vol. 188. – P. 104061.
92. Fuglsang-Frederiksen, A. Current status on electrodiagnostic standards and guidelines in neuromuscular disorders / A. Fuglsang-Frederiksen, K. Pugdahl // *Clinical Neurophysiology*. – 2011. – № 3 (122). – P. 440–455.
93. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1 / B. N. Reeves [et al.] // *Cancer*. – 2012. – № 20 (118). – P. 5171–5178.
94. Gebremedhn, E. G. The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on treatment in the first cycle: a systematic review / E. G. Gebremedhn, P. J. Shortland, D. A. Mahns // *BMC Cancer*. – 2018. – № 1 (18). – P. 410.
95. Gentil, B. J. Neurofilament dynamics and involvement in neurological disorders / B. J. Gentil, M. Tibshirani, H. D. Durham // *Cell and Tissue Research*. – 2015. – № 3 (360). – P. 609–620.
96. Glial role in oxaliplatin-induced neuropathic pain / L. Di Cesare Mannelli [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2014. – Vol. 261. – P. 22–33.
97. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature / A. J. Ferrari [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2013. – № 3 (43). – P. 471–481.
98. Gornstein, E. L. Neurotoxic mechanisms of paclitaxel are local to the distal axon and independent of transport defects / E. L. Gornstein, T. L. Schwarz // *Experimental Neurology*. – 2017. – Vol. 288. – P. 153–166.

99. Green, C. R. Cancer-related chronic pain: Examining quality of life in diverse cancer survivors / C. R. Green, T. Hart-Johnson, D. R. Loeffler // *Cancer*. – 2011. – № 9 (117). – P. 1994–2003.
100. Grisold, W. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention / W. Grisold, G. Cavaletti, A. J. Windebank // *Neuro-Oncology*. – 2012. – № Suppl 4 (14 Suppl 4). – P. iv45-54.
101. Guastalla, J. P. The taxanes: toxicity and quality of life considerations in advanced ovarian cancer / J. P. Guastalla, V. Diéras // *British Journal of Cancer*. – 2003. – № S3 (89). – P. S16–S22.
102. Han Y. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) / Y. Han, M. T. Smith // *Frontiers in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 156.
103. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients / L. E. Carlson [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2004. – № 12 (90). – P. 2297–2304.
104. Histology and platinum content of sensory ganglia and sural nerves in patients treated with cisplatin and carboplatin: an autopsy study / A. Krarup-Hansen [et al.] // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 1999. – № 1 (25). – P. 28–39.
105. Hong, J. S. The influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients / J. S. Hong, J. Tian, L. H. Wu // *Current Oncology (Toronto, Ont.)*. – 2014. – № 4 (21). – P. 174–180.
106. Hyperacute peripheral neuropathy is a predictor of oxaliplatin-induced persistent peripheral neuropathy / H. Tanishima [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2017. – № 5 (25). – P. 1383–1389.
107. Identification of drug transporters contributing to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy / S. Fujita [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2019. – № 3 (148). – P. 373–385.
108. Impaired Cognitive Function and Hippocampal Neurogenesis following Cancer Chemotherapy / L.-A. Christie [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2012. – № 7 (18). – P. 1954–1965.

109. Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a population-based cohort / A. Shah [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2018. – № 6 (89). – P. 636–641.
110. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis / M. Seretny [et al.] // *Pain*. – 2014. – № 12 (155). – P. 2461–2470.
111. Influences of Vitamin B12 Supplementation on Cognition and Homocysteine in Patients with Vitamin B12 Deficiency and Cognitive Impairment / Ueno A. [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – № 7 (14). – P. 1494.
112. Inhibition of NF- $\kappa$ B Activity by Thalidomide through Suppression of I $\kappa$ B Kinase Activity / J. A. Keifer [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – № 25 (276). – P. 22382–22387.
113. Inhibition of the neuronal NF $\kappa$ B pathway attenuates bortezomib-induced neuropathy in a mouse model / A. Alé [et al.] // *NeuroToxicology*. – 2016. – (55). – P 58–64.
114. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study/ G. Lauria [et al.] // *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2010. № 3 (15). C. 202–207.
115. Intraepidermal nerve fibre density in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy / M. J. Koskinen [et al.] // *Anticancer Research*. – 2011. – № 12 (31). – P. 4413–4416.
116. Julien, J. P. The distribution of phosphorylation sites among identified proteolytic fragments of mammalian neurofilaments / J. P. Julien, W. E. Mushynski // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1983. – № 6 (258). – P. 4019–4025.
117. Kacar, M. The dietary risk factors on cancer patients receiving chemotherapy and correlation between serum vitamin D and B12 levels, depression and anxiety status / M. Kacar, N. Erzurum Alim // *Nutrición Hospitalaria*. – 2024. – № 41(1). – P. 112-121.
118. Kennedy, D. B. Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review / D. B. Kennedy // *Nutrients*. – 2016. – № 2 (8). – P. 68.

119. Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients / A. Truini [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2004. – № 1–3 (361). – P. 25–28.
120. Lauria, G. Skin biopsy and small fibre neuropathies: facts and thoughts 30 years later / G. Lauria, C. G. Faber, D. R. Cornblath // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2022. – № 9 (93). – P. 915–918.
121. Lema, M. J. Types and Epidemiology of Cancer-Related Neuropathic Pain: The Intersection of Cancer Pain and Neuropathic Pain / M. J. Lema, K. M. Foley, F. H. Hausheer // *The Oncologist*. – 2010. – № S2 (15). – P. 3–8.
122. Longitudinal assessment of oxaliplatin-induced neuropathy / A. Z. Burakgazi [et al.] // *Neurology*. – 2011. – № 10 (77). – P. 980–986.
123. Massie, M. J. Prevalence of Depression in Patients With Cancer / M. J. Massie // *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. – 2004. – № 32. – P. 57–71.
124. Mechanisms of chemotherapy-induced neurotoxicity / H. Was [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 750507.
125. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / R. Zajączkowska [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – № 6 (20). – P. 1451.
126. Meregalli, C. A mechanistic understanding of the relationship between skin innervation and chemotherapy-induced neuropathic pain / C. Meregalli, L. Monza, J. L. M. Jongen // *Frontiers in Pain Research*. – 2022. – Vol. 3. – P. 1066069.
127. Meta-analysis of incidence and risk of peripheral neuropathy associated with intravenous bortezomib / L. Peng [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2015. – № 9 (23). – P. 2813–2824.
128. Metabolic and lifestyle risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in taxane and platinum-treated patients: a systematic review / H. C. Timmins [et al.] // *Journal of Cancer Survivorship*. – 2023. – № 1 (17). – P. 222–236.
129. Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats / J. Serra [et al.] // *Pain*. – 2012. – № 1 (153). – P. 42–55.

130. Mitochondrial abnormality in sensory, but not motor, axons in paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy in the rat / W. H. Xiao [et al.] // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 199. – P. 461–469.
131. Morin, R. T. Treatment With Chemotherapy and Cognitive Functioning in Older Adult Cancer Survivors / R. T. Morin, E. Midlarsky // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2018. – № 2 (99). – P. 257–263.
132. Natural History of Paclitaxel-Associated Acute Pain Syndrome: Prospective Cohort Study NCCTG N08C1 / C. L. Loprinzi [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – № 11 (29). – P. 1472–1478.
133. Neurofilament proteins as a potential biomarker in chemotherapy-induced polyneuropathy / P. Huehnchen [et al.] // *JCI Insight*. – 2022. – № 6 (7). – P. e154395.
134. Neurofilaments bind tubulin and modulate its polymerization / A. Bocquet [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2009. – № 35 (29). – P. 11043–11054.
135. Neuropathic pain and nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prospective clinical-pathological study / R. Velasco [et al.] // *Journal of Pain and Symptom Management*. – 2017. – № 6 (54). – P. 815–825.
136. Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles / M. R. Mulvey [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2017. – № 4 (119). – P. 765–774.
137. Neurophysiological and clinical outcomes in chemotherapy-induced neuropathy in cancer / T. Kandula [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2017. – № 7 (128). – P. 1166–1175.
138. Nokia, M. S. Chemotherapy disrupts learning, neurogenesis and theta activity in the adult brain / M. S. Nokia, M. L. Anderson, T. J. Shors // *The European Journal of Neuroscience*. – 2012. – № 11 (36). – P. 3521–3530.
139. Novello, B. J. Electrodiagnostic evaluation of peripheral neuropathy / B. J. Novello, T. Pobre // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024*. – PMID: 33085316.

140. Nutritional deficiency post esophageal and gastric cancer surgery: A quality improvement study / P. Veeralakshmanan [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2020. – Vol. 56. – P. 19–22.
141. Oaklander, A. L. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles / A. L. Oaklander // *Pain*. – 2001. – № 1 (92). – P. 139–145.
142. Obeid, R. High Plasma Vitamin B12 and Cancer in Human Studies: A Scoping Review to Judge Causality and Alternative Explanations / R. Obeid // *Nutrients*. – 2022. – № 21 (14). – P. 4476.
143. On the antitumour effects of B vitamins / O. A. Gromova [et al.] // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2024. – № 1 (16). – P. 102–113.
144. Optimal clinical assessment strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review and Delphi survey / J. M. McCrary, D. Goldstein, F. Boyle [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2017. – № 11 (25). – P. 3485–3493.
145. Osborne, N. R. Sex and gender differences in pain / N. R. Osborne, K. D. Davis // *Int Rev Neurobiol*. – 2022. – Vol. 164. – P. 277–307.
146. Oxaliplatin- and docetaxel-induced polyneuropathy: clinical and neurophysiological characteristics / K. Bennedsgaard [et al.] // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2020. – № 4 (25). – P. 377–387.
147. Oxaliplatin-induced changes in expression of transient receptor potential channels in the dorsal root ganglion as a neuropathic mechanism for cold hypersensitivity / A. Chukyo [et al.] // *Neuropeptides*. – 2018. – Vol. 67. – P. 95–101.
148. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: Acute hyperexcitability and chronic neuropathy / T. J. Lehky [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2004. – № 3 (29). – P. 387–392.
149. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy's effects on health-related quality of life of colorectal cancer survivors / C. Tofthagen [et al.] // *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. – 2013. – № 12 (21). – P. 3307–3313.

150. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via trpa1 stimulation in mice dorsal root ganglion is correlated with aluminum accumulation / J.- H. Park [et al.] // PLOS ONE. – 2015. – № 4 (10). – P. e0124875.
151. Paclitaxel plus carboplatin–induced peripheral neuropathy: A prospective clinical and electrophysiological study in patients suffering from solid malignancies / A. A. Argyriou [et al.] // Journal of Neurology. – 2005. – № 12 (252). – P. 1459–1464.
152. Paraneoplastic Neuropathies: What’s New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria / M. Zoccarato [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2021. – Vol. 12. – P. 706169.
153. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia / E. M. Lavoie Smith [et al.] // Journal of the Peripheral Nervous System. – 2015. – № 1 (20). – P. 37–46.
154. Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy / C. M. Bender [et al.] // Cancer. – 2015. – № 15 (121). – P. 2627–2636.
155. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer / A. A. Argyriou [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2008. – № 3 (66). – P. 218–228.
156. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations / B. Mohty [et al.] // Haematologica. –2010. – № 2 (95). – P. 311–319.
157. Peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin- and paclitaxel-based chemotherapy. Could it be predicted? / A. A. Argyriou [et al.] // Supportive Care in Cancer. – 2005. – № 8 (13). – P. 647–651.
158. Peripherin is a biomarker of axonal damage in peripheral nervous system disease / S. Keddie [et al.] // Brain. – 2023. – № 11 (146). – P. 4562–4573.
159. Peripherin is a subunit of peripheral nerve neurofilaments: implications for differential vulnerability of CNS and peripheral nervous system axons / A. Yuan [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2012. – № 25 (32). – P. 8501–8508.

160. Persistent neuropathy after treatment with cisplatin and oxaliplatin / E. E. M. Brouwers [et al.] // *Acta Oncologica*. – 2009. – № 6 (48). – P. 832–841.
161. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin / P. Alberti [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2014. – № 1 (25). – P. 257–264.
162. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future / A. Avan [et al.] // *The Oncologist*. – 2015. – № 4 (20). – P. 411–432.
163. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment / N. P. Staff [et al.] // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2019. – № S2 (24). – P. S26-S39.
164. Plausible biochemical mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment («chemobrain»), a condition that significantly impairs the quality of life of many cancer survivors / X. Ren [et al.] // *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*. – 2019. – № 6 (1865). – P. 1088–1097.
165. Potential thiamine deficiency and neurological symptoms in patients receiving chemotherapy for gastrointestinal cancer / Y. Iimura [et al.] // *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2020. – № 03 (58). – P. 139–145.
166. Potential thiamine deficiency in elderly patients with gastrointestinal cancer undergoing chemotherapy / T. Yasu [et al.] // *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2020. – № 03 (58). – P. 174–176.
167. Predictive Biomarkers of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity / R. Velasco [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – № 7 (11). – P. 669.
168. Preston, D. C. Electromyography and neuromuscular disorders. *Clinical Electrophysiologic - Ultrasound Correlations (4th Edition)* / D. C. Preston, B. E. Shapiro ; – Philadelphia : Elsevier Health Sciences, 2020. – 808 p. – ISBN 978-0-323-66180-5.
169. Pre-treatment anxiety is associated with persistent chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast

cancer / K.-M. Lee [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2018. – (108). – P. 14–19.

170. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment / M. C. Janelins [et al.] // *International Review of Psychiatry* (Abingdon, England). – 2014. – № 1 (26). – P. 102–113.

171. Preventing oxaliplatin-induced neurotoxicity: rationale and design of phase Ib randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trials for early clinical evaluation of investigational therapeutics / C. H. Han [et al.] // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2016. – № 12 (12). – P. 1479–1490.

172. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update / C. L. Loprinzi [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – № 28 (38). – P. 3325–3348.

173. Prevention and management of chemotherapy-induced polyneuropathy / B. Jordan [et al.] // *Breast Care*. – 2019. – № 2 (14). – P. 79–84.

174. Psychometric Properties of the Polish Version of the Multidimensional Fatigue Inventory-20 in Cancer Patients / T. Buss [et al.] // *Journal of Pain and Symptom Management*. – 2014. – № 4 (48). – P. 730–737.

175. Quality of life, distress, anxiety and depression of ambulatory cancer patients receiving chemotherapy / A. Papadopoulou [et al.] // *Medicine and Pharmacy Reports*. – 2022. – № 4 (95). – P. 418–429.

176. Quantification of Small Fiber Neuropathy in Chemotherapy-Treated Patients / H. C. Timmins [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2020. – № 1–2 (21). – P. 44–58.

177. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials / R. Rolke [et al.] // *European Journal of Pain*. – 2006. – № 1 (10). – P. 77–77.

178. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values / R. Rolke [et al.] // *Pain*. – 2006. – № 3 (123). – P. 231–243.

179. Rabik, C. A. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents / C. A. Rabik, M. E. Dolan // *Cancer Treatment Reviews*. – 2007. – № 1 (33). – С. 9–23.
180. Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy / M. Polydefkis [et al.] // *Neurology*. – 2002. – № 1 (58). – P. 115–119.
181. Reis-Pina, P. Cancer pain with a neuropathic component: a cross-sectional study of its clinical characteristics, associated psychological distress, treatments, and predictors at referral to a cancer pain clinic / P. Reis-Pina, A. Acharya, P. G. Lawlor // *Journal of Pain and Symptom Management*. – 2018. – № 2 (55). – P. 297–306.
182. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy / A. Molassiotis [et al.] // *Brain and Behavior*. – 2019. – № 6 (9). – P. e01312.
183. Risk factors for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer / Z. Ghoreishi [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – № 1 (18). – P. 958.
184. Role of Mitochondrial Mechanism in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / M. Waseem [et al.] // *Current Drug Metabolism*. – 2018. – № 1 (19). – P. 47–54.
185. Role of platinum DNA damage-induced transcriptional inhibition in chemotherapy-induced neuronal atrophy and peripheral neurotoxicity / F. Yan [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2015. – № 6 (135). – P. 1099–1112.
186. Romano, R. Role of the Intermediate Filament Protein Peripherin in Health and Disease / R. Romano, V. S. Del Fiore, C. Bucci // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – № 23 (23). – P. 15416.
187. Safety and efficacy of vitamin B in cancer treatments: A systematic review / H. J. Van De Roovaart [et al.] // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. – 2024. – № 3 (30) – P. 451–463.
188. Sałat, K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1—current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy / K. Sałat // *Pharmacological Reports*. – 2020. – № 3 (72). – С. 486–507.

189. SARM1 is a metabolic sensor activated by an increased NMN/NAD<sup>+</sup> ratio to trigger axon degeneration / M. D. Figley [et al.] // *Neuron*. – 2021. – № 7 (109). – P. 1118-1136.e11.
190. Sawhney, A. Isolated Pyridoxine Deficiency Presenting as Peripheral Neuropathy Post-chemotherapy / A. Sawhney, S. Singhal, R. Patel // *Cureus*. – 2022. – № 14(7). – P. e26725.
191. Schloss, J. Vitamin Complex and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / J. Schloss, M. B. Colosimo // *Current Oncology Reports*. – 2017. – № 12 (19). – P. 76.
192. Self-Reported History of Chemotherapy and Cognitive Decline in Adults Aged 60 and Older: The PATH Through Life Project / K. J. Anstey [et al.] // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2015. – № 6 (70). – P. 729–735.
193. Serum neurofilament light chain levels as a biomarker of neuroaxonal injury and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy / S.-H. Kim [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – № 1 (10). – P. 7995.
194. Skin innervation at different depths correlates with small fibre function but not with pain in neuropathic pain patients / M. Schley [et al.] // *European Journal of Pain*. – 2012. – № 10 (16). – P. 1414–1425.
195. Smith, E. M. L. The Total Neuropathy Score: A Tool for Measuring Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / E. M. L. Smith, S. L. Beck, J. Cohen // *Oncology Nursing Forum*. – 2008. – № 1 (35). – P. 96–102.
196. Sodium channel Nav1.6 in sensory neurons contributes to vincristine-induced allodynia / L. Chen [et al.] // *Brain*. – 2020. – № 8 (143). – P. 2421–2436.
197. Solomon, L. R. Functional vitamin B12 deficiency in advanced malignancy: implications for the management of neuropathy and neuropathic pain / L. R. Solomon // *Supportive Care in Cancer*. – 2016. – № 8 (24). – P. 3489–3494.
198. Sommer, C. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy / C. Sommer, G. Lauria // *The Lancet Neurology*. – 2007. – № 7 (6). – P. 632–642.

199. Sorensen, L. The Relationship Among Pain, Sensory Loss, and Small Nerve Fibers in Diabetes / L. Sorensen, L. Molyneaux, D. K. Yue // *Diabetes Care*. – 2006. – № 4 (29). – P. 883–887.
200. Staff, N. P. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications / N. P. Staff, A. J. Windebank // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2014. – № 5 (20). – P. 1293–1306.
201. Standards for quantification of EMG and neurography / E. Stålberg [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2019. – № 9 (130). – P. 1688–1729.
202. Starobova, H. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / H. Starobova, I. Vetter // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2017. – Vol. 10. – P. 174.
203. Structural, functional, and symptom relations in painful distal symmetric polyneuropathies: a systematic review / P. Karlsson [et al.] // *Pain*. – 2019. – № 2 (160). – P. 286–297.
204. Sural and radial sensory responses in healthy adults: Diagnostic implications for polyneuropathy / G. J. Esper [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2005. – № 5 (31). – P. 628–632.
205. Sural and radial sensory responses in patients with sensory polyneuropathy / Y. Guo [et al.] // *Clinical Medical Reviews and Case Reports*. – 2015. – № 3 (2). – P. 049.
206. Sural nerve biopsy: current role and comparison with serum neurofilament light chain levels / Mariotto S. [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2020. – № 10 (267). – P. 2881–2887.
207. Sural/radial amplitude ratio in the diagnosis of mild axonal polyneuropathy / S. B. Rutkove [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 1997. – № 10 (20). – P. 1236–1241.
208. Sural/radial nerve amplitude ratio: Reference values in healthy subjects / B. U. H. Overbeek [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2005. – № 5 (32). – P. 613–618.
209. Szeffler, B. The Affinity of Carboplatin to B-Vitamins and Nucleobases / B. Szeffler, P. Czeleń, P. Krawczyk // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – № 7 (22). – P. 3634.

210. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development / Y. Yang [et al.] // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2021. – № 1 (40). – P. 331.
211. Thalidomide attenuates nitric oxide mediated angiogenesis by blocking migration of endothelial cells / K. Tamilarasan [et al.] // *BMC Cell Biology*. – 2006. – № 1 (7). – P. 17.
212. Thalidomide sensory neurotoxicity: A clinical and neurophysiologic study / G. Cavaletti [et al.] // *Neurology*. – 2004. – № 12 (62). – P. 2291–2293.
213. The association of clinical and patient factors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in colorectal cancer: secondary analysis of the SCOT trial / A. Lemanska [et al.] // *ESMO Open*. – 2023. – № 6 (8). – P. 102063.
214. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy / A. C. Themistocleous [et al.] // *Practical Neurology*. – 2014. – № 6 (14). – P. 368–379.
215. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: The QLQ-CIPN20 / T. J. Postma [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2005. – № 8 (41). – P. 1135–1139.
216. The diagnostic accuracy of the small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire ( SFN-SIQ ) for identifying pure small fiber neuropathy / E. Galosi [et al.] // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2022. – № 4 (27). – P. 283–290.
217. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology / G. Devigili [et al.] // *Brain*. – 2008. – № 7 (131). – P. 1912–1925.
218. The prevalence and pattern of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among women with breast cancer receiving care in a large community oncology practice / N. B. Simon [et al.] // *Quality of Life Research*. – 2017. – № 10 (26). – P. 2763–2772.
219. The protective effect of modafinil on vincristine-induced peripheral neuropathy in rats: A possible role for TRPA1 receptors / F. Amir Khanloo [et al.] // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2020. – № 5 (127). – P. 405–418.

220. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale // *Journal of the Peripheral Nervous System* / G. Cavaletti [et al.] // 2007. – № 3 (12). – P. 210–215.
221. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy / M. Nebuchennykh [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2009. – № 7 (256). – P. 1067–1075.
222. Thiamine Deficiency and Neurological Symptoms in Patients with Hematological Cancer Receiving Chemotherapy: A Retrospective Analysis / Y. Iimura [et al.] // *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. – 2021. – № 4 (12). – P. 726–732.
223. Toll-Like Receptor 4 Signaling Contributes to Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy / Y. Li [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2014. – № 7 (15). – P. 712–725.
224. Topp, K. S. Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat / K. S. Topp, K. D. Tanner, J. D. Levine // *The Journal of Comparative Neurology*. – 2000. – № 4 (424). – P. 563–576.
225. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 is Essential for Cisplatin-Induced Heat Hyperalgesia in Mice / L. E. Ta [et al.] // *Molecular Pain*. – 2010. – Vol. 6. – P. 1744-8069-6–15.
226. Tubulin Is an Inherent Component of Mitochondrial Membranes That Interacts with the Voltage-dependent Anion Channel / M. Carreá [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – № 37 (277). – P. 33664–33669.
227. Tzatha E. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / E. Tzatha, L. M. DeAngelis // *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. – 2016. – № 3 (30). – P. 240–244.
228. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes / F. Graus [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2021. – № 4 (8). – P. e1014.

229. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis / R. Snijders [et al.] // *Cancers*. – 2023. – № 3 (15). – P. 591.
230. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis / M. H. J. Van Den Beuken-van Everdingen [et al.] // *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016. № 6 (51). C. 1070-1090.e9
231. Valentine, W. M. Toxic Peripheral Neuropathies: Agents and Mechanisms / W. M. Valentine // *Toxicologic Pathology*. – 2020. – № 1 (48). – P. 152–173.
232. Vascularization of the Dorsal Root Ganglia and Peripheral Nerve of the Mouse: Implications for Chemical-Induced Peripheral Sensory Neuropathies / J. M. Jimenez-Andrade [et al.] // *Molecular Pain*. – 2008. – Vol. 4. – P. 1744-8069-4–10.
233. Viatchenko-Karpinski, V. Down-regulation of Kv4.3 channels and a-type K<sup>+</sup> currents in V2 trigeminal ganglion neurons of rats following oxaliplatin treatment / V. Viatchenko-Karpinski, J. Ling, J. G. Gu // *Molecular Pain*. – 2018. – Vol. 14. – P. 1744806917750995.
234. Vincristine and bortezomib use distinct upstream mechanisms to activate a common SARM1-dependent axon degeneration program / S. Geisler [et al.] // *JCI Insight*. – 2019. – № 17 (4). – P. e129920.
235. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment / S. Triarico [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – № 8 (22). – P. 4112.
236. Vitamin B12 Deficiency After Gastrectomy for Gastric Cancer: An Analysis of Clinical Patterns and Risk Factors / Y. Hu [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2013. – № 6 (258). – P. 970–975.
237. Wang, J. T. Axon degeneration: Molecular mechanisms of a self-destruction pathway / J. T. Wang, Z. A. Medress, B. A. Barres // *Journal of Cell Biology*. – 2012. – № 1 (196). – P. 7–18.

238. Warwick, R. A. The contribution of satellite glial cells to chemotherapy-induced neuropathic pain / R. A. Warwick, M. Hanani // *European Journal of Pain*. – 2013. – № 4 (17). – P. 571–580.
239. Windebank, A. J. Chemotherapy-induced neuropathy / A. J. Windebank, W. Grisold // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2008. – № 1 (13). – P. 27–46.
240. Zedan, A. H. Chemotherapy-Induced polyneuropathy: major agents and assessment by questionnaires / A. H. Zedan, O. J. Vilholm // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2014. – № 2 (115). – P. 193–200.
241. Zheng, H. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy / H. Zheng, W. H. Xiao, G. J. Bennett // *Experimental Neurology*. – 2011. – № 2 (232). – P. 154–161.
242. Zheng, H. Mitotoxicity and bortezomib-induced chronic painful peripheral neuropathy / H. Zheng, W. H. Xiao, G. J. Bennett // *Experimental Neurology*. – 2012. – № 2 (238). – P. 225–234.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А****Medical Research Council Paralysis (MRC-scale)**

<b>Баллы</b>	<b>Характеристика</b>
5	Нормальная сила
4	Возможность активного движения против силы тяжести и против внешнего сопротивления
3	Возможность активного движения против силы тяжести
2	Возможность активного движения при отсутствии силы тяжести
1	Намек на сокращение (еле заметное)
0	Сокращение мышцы отсутствует

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Шкала нейропатического дисфункционального счета NDS (Neuropathy Disability Score)

	Правая сторона	Левая сторона	Сумма сторон
Исследование рефлексов (0-норма, 1-снижен, 2-отсутствует)			
Коленный рефлекс			
Ахиллов рефлекс			
Исследование чувствительности (0-норма, 1-нарушение до основания пальцев, 2-нарушение до середины стопы, 3-нарушение до лодыжек, 4-нарушение до колена)			
Болевая			
Тактильная			
Температурная			
Исследование вибрационной чувствительности			
ПВЧ на 1-м пальце			
ПВЧ на лодыжке			
Индекс НДС (0-4-норма, 5-13 -умеренная нейропатия, 14-28-тяжелая нейропатия)			

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Визуально-аналоговая шкала ВАШ



Ключ (интерпретация): если длина шкалы составляет 10 см, то

0-0,5 баллов	0-4 мм	нет боли
0,5-4,5 балла	5-44 мм	слабая боль
4,5-7,5 баллов	45-74 мм	умеренная боль
7,5-10 баллов	75-100 мм	сильная боль

Пояснения: Шкала позволяет оценить выраженность субъективных болевых ощущений.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### Опросник DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions)

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

1.	Ощущение жжения	Да	Нет
2.	Болезненное ощущение холода	Да	Нет
3.	Ощущение как от удара током	Да	Нет

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

4.	Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	Да	Нет
5.	Покальванием	Да	Нет
6.	Онемением	Да	Нет
7.	Зудом	Да	Нет

### ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

8.	Пониженная чувствительность к прикосновению	Да	Нет
9.	Пониженная чувствительность к покальванию	Да	Нет

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

10.	Проведя в этой области кисточкой	Да	Нет
-----	----------------------------------	----	-----

Сумма баллов (количество ответов «Да»): \_\_\_\_

Ключ: Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической, или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

**Опросник качества жизни QLQ-CIPN20 (Quality of Life-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Questionnaire)**

	<b>Вопросы:</b>	<b>Никогда 1</b>	<b>Изредка 2</b>	<b>Часто 3</b>	<b>Всегда 4</b>
1	Было ли у вас покалывание пальцев или рук? <b>А</b>				
2	Было ли у вас покалывание в пальцах ног или ступнях? <b>А</b>				
3	Были ли у вас онемение пальцев или рук? <b>А</b>				
4	У вас немеют пальцы ног или стопы? <b>А</b>				
5	Были ли у вас стреляющие или жгучие боли в пальцах или руках? <b>а</b>				
6	Были ли у вас стреляющие или жгучие боли в пальцах ног или ступнях? <b>А</b>				
7	Были ли у вас судороги в руках? <b>б</b>				
8	Были ли у вас судороги в ногах? <b>б</b>				
9	Были ли у вас проблемы со стоянием или ходьбой из-за того, что вы плохо чувствовали землю под ногами? <b>а</b>				
10	Были ли у вас трудности с различением горячей и холодной воды? <b>А</b>				
11	Были ли у вас проблемы с тем, чтобы держать ручку, что затрудняло письмо? <b>Б</b>				
12	Испытывали ли вы трудности с манипулированием пальцами мелких предметов (например, застегиванием пуговиц)? <b>Б</b>				
13	Вам было трудно открыть банку или бутылку из-за слабости рук? <b>Б</b>				
14	Испытывали ли вы трудности при ходьбе из-за того, что ваши стопы опускались вниз? <b>Б</b>				
15	Испытывали ли вы трудности при подъеме по лестнице или вставании со стула из-за слабости в ногах? <b>б</b>				
16	Испытывали ли вы головокружение, когда вставали из положения сидя или лежа? <b>С</b>				
17	У вас было затуманенное зрение? <b>с</b>				

18	Были ли у вас трудности со слухом? <b>а</b>				
	<b>Пожалуйста, ответьте на следующий вопрос, только если вы водите автомобиль</b>				
19	Были ли у вас трудности с использованием педалей? <b>Б</b>				
	<b>Пожалуйста, ответьте на следующий вопрос, только если вы мужчина</b>				
20	Были ли у вас трудности с получением или поддержанием эрекции?				

QLQ-CIPN20 содержит 20 вопросов: сенсорные а (9 пунктов), двигательные б (8 пунктов) и вегетативные симптомы с (3 пункта)

Используя 4-балльную шкалу Лайкерта (1 = «совсем нет», 2 = «немного», 3 = «совсем немного» и 4 = «очень сильно»), люди указывают степень, в которой они испытали сенсорные ощущения. , двигательные и вегетативные симптомы в течение последней недели.

Оценки по сенсорной шкале варьируют (А) от 1 до 36,

Оценки по исходной моторной шкале (Б) варьируют от 1 до 32,

а оценки по исходной шкале вегетативной нервной системы (С) варьируются от 1 до 12 для мужчин и от 1 до 8 для женщин (элемент эректильной функции исключен)

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

### Шкалы общих терминологических критериев неврологических осложнений National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)

Неврологические осложнения					
Побочное действие	1	2	3	4	5
Периферическая моторная нейропатия	Бессимптомная; только клиническое или диагностическое наблюдение; вмешательство не показано	Умеренно выраженные симптомы; Ограничение активности в повседневной жизни	Выраженные симптомы; Ограничения в уходе за собой в повседневной жизни; требуется применение вспомогательных устройств	Жизнеугрожающие последствия; Требуется неотложное вмешательство	Смерть
Определение: расстройство, характеризующееся воспалением или дегенерацией периферических моторных нервов.					
Периферическая сенсорная нейропатия	Бессимптомная; снижение/угнетение глубоких сухожильных рефлексов или парестезии	Умеренно выраженные симптомы; Ограничение активности в повседневной жизни	Выраженные симптомы; ограничение ухода за собой в повседневной жизни	Жизнеугрожающие последствия требуется неотложное вмешательство	Смерть
Определение: расстройство, характеризующееся воспалением или дегенерацией периферических чувствительных нервов.					

Последняя версия NCI-CTCAE (версия 5.0) классифицирует как моторную, так и сенсорную невропатию в соответствии с бессимптомной (1-я степень), умеренной (2-я степень), тяжелой (3-я степень) или опасной для жизни (4-я степень) нейротоксичностью

## ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

### Опросник SFN-SIQ (small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire)

Симптомы	Никогда 0 б	Иногда 1б	Часто 2б	Всегда 3б
1 Парестезия (покалывание, ползание мурашек)				
2 Жгучая боль				
3 Аллодиния (боль при воздействии не болевого раздражителя)				
4Снижение температурной чувствительности				
5 Снижение болевой чувствительности				
6 Сухой синдром (сухость слизистых, кожи)				
7 Нарушения аккомодации (проблемы с фокусировкой)				
8 Дисгидроз (наличие мелких пузырьков на коже ладоней и стоп)				
9 Покраснение лица (спонтанное)				
10 Тахикардия				
11 Ортостатические жалобы (резко темнеет в глазах при вертикализации, резкое падение АД)				
12 Расстройства мочеиспускания				
13Эректильная дисфункция				
14 Диарея/запор				
15 Проявления гастропареза (тошнота, рвота, раннее насыщение)				
Количество баллов				

## ПРИЛОЖЕНИЕ И

### Субъективная шкалы астении MFI-20

№ п/ п	Утверждения	Ответы						
		да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
1	Я чувствую себя здоровым	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
2	Физически я способен на немногое	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
3	Я чувствую себя активным	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
4	Все, что я делаю, доставляет мне удовольствие	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
5	Я чувствую себя усталым	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
6	Мне кажется, я многое успеваю за день	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
7	Когда я занимаюсь чем-либо, я могу сконцентрироваться на этом	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
8	Физически я способен на многое	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
9	Я боюсь дел, которые мне необходимо сделать	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
10	Я думаю, что за день выполняю очень мало дел	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
11	Я могу хорошо концентрировать внимание	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
12	Я чувствую себя отдохнувшим	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
13	Мне требуется много усилий для концентрации внимания	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
14	Физически я чувствую себя в плохом состоянии	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
15	У меня много планов	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
16	Я быстро устаю	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
17	Я очень мало успеваю сделать	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
18	Мне кажется, что я ничего не делаю	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
19	Мои мысли легко рассеиваются	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это

								неправда
20	Физически я чувствую себя в прекрасном состоянии	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда

Ключ к Субъективной шкале оценки астении (MFI-20):

Общая астения (вопросы № 1, 5, 12, 16)					Сумма:
Пониженная активность (вопросы № 3, 6, 10, 17)					
Снижение мотивации (вопросы № 4, 9, 15, 18)					
Физическая астения (вопросы № 2, 8, 14, 20)					
Психическая астения (вопросы № 7, 11, 13, 19)					

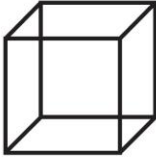
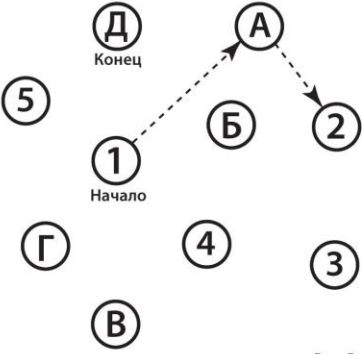
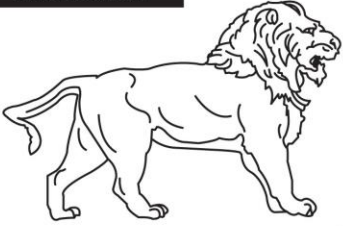
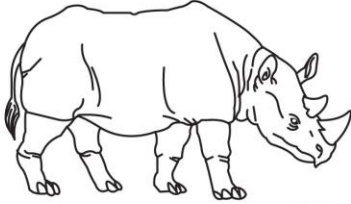
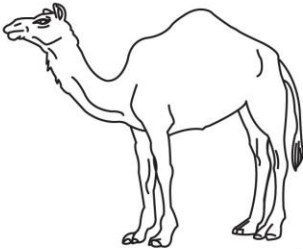
В норме общее количество баллов не должно превышать 20—30.

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Оценка когнитивной сферы, тест МоСа

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: \_\_\_\_\_  
 Образование: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_  
 Пол: \_\_\_\_\_ ДАТА: \_\_\_\_\_

<b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b>		 Скопируйте куб	Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)	БАЛЛЫ								
	[ ]	[ ]	[ ] [ ] [ ] Контур      Цифры      Стрелки	___/5								
<b>НАЗЫВАНИЕ</b>												
	[ ]		[ ]		[ ] ___/3							
<b>ПАМЯТЬ</b>	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.	[ ]	ЛИЦО	[ ]	БАРХАТ	[ ]	ЦЕРКОВЬ	[ ]	ФИАЛКА	[ ]	КРАСНЫЙ	нет баллов
<b>ВНИМАНИЕ</b>		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [ ] 2 1 8 5 4		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [ ] 7 4 2		___/2						
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[ ] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ		___/1								
Серийное вычитание по 7 из 100.		[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3					
4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.		<b>РЕЧЬ</b>		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ]		Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ]		___/2				
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[ ] _____ (N ≥ 11 слов)		___/1								
<b>АБСТРАКЦИЯ</b>		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[ ] поезд - велосипед		[ ] часы - линейка		___/2				
<b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО [ ]	БАРХАТ [ ]	ЦЕРКОВЬ [ ]	ФИАЛКА [ ]	КРАСНЫЙ [ ]	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		___/5	
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>		Подсказка категории		Множественный выбор								
<b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>		[ ] Дата		[ ] Месяц		[ ] Год		[ ] День недели		[ ] Место [ ] Город		___/6

## ПРИЛОЖЕНИЕ Л

### Шкала оценки ангедонии Снайта-Гамиль тона SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale)

- |  |  |
|--|--|
| <p><b>1. Мне доставляет удовольствие просмотр любимой теле- или радиопередачи</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен ..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>                        | <p><b>9. Мне доставляет удовольствие чтение книги, журнала или газеты</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>                   |
| <p><b>2. Мне доставляет удовольствие проводить время с семьей или близкими друзьями</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен ..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>                  | <p><b>10. Мне доставляет удовольствие чашка чая, или кофе, или моего любимого напитка</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>   |
| <p><b>3. Мне доставляет удовольствие мое хобби или увлечение</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен ..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>   | <p><b>11. Мне доставляют удовольствие обычные вещи - яркий солнечный день, звонок друга</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p> |
| <p><b>4. Мне доставляет удовольствие моя любимая еда</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен ..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>   | <p><b>12. Мне доставляет удовольствие красивый ландшафт или вид</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>                         |
| <p><b>5. Мне доставляет удовольствие теплая ванна или освежающий душ</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен ..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>                                 | <p><b>13. Мне доставляет удовольствие помогать другим людям</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>                             |
| <p><b>6. Мне доставляет удовольствие запах цветов, свежесдобитого хлеба или дуновение морского ветра</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен ..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p> | <p><b>14. Мне доставляет удовольствие похвала от других людей</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>                           |
| <p><b>7. Мне доставляет удовольствие видеть других людей улыбающимися</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен ..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>                                | <p>Суммарный бал</p>   |
| <p><b>8. Мне доставляет удовольствие выглядеть умным или произвести впечатление своим появлением</b></p> <p>Совсем не согласен ..... 1</p> <p>Не согласен ..... 1</p> <p>Согласен..... 0</p> <p>Полностью согласен ..... 0</p>     |  |

## ПРИЛОЖЕНИЕ М

### Оценка депрессии с использованием шкалы Гамильтона

**1. Пониженное настроение** (переживание печали, безнадежности, беспомощности, малоценности; склонность к плачу)

0 = Отсутствует

1 = Выражение указанного чувства только при прямом вопросе

2 = Жалоба высказывается спонтанно

3 = Определяется не вербально (поза, мимика, голос, плаксивость)

4 = Пациент выражает только эти чувства, как в высказываниях, так и не вербально

**2. Чувство вины**

0 = Отсутствует

1 = Самоуничижение, считает, что подвел других

2 = Чувство собственной вины, мучительные размышления о собственных ошибках и грехах

3 = Настоящее заболевание расценивается как наказание, бредовые идеи виновности

4 = Вербальные галлюцинации обвиняющего и/или осуждающего содержания, и/или зрительные галлюцинации угрожающего содержания

**3. Суицидальные мысли**

0 = Отсутствует

1 = Чувство, что жить не стоит

2 = Желание смерти или мысли о возможности собственной смерти

3 = Суицидальные высказывания или жесты

4 = Суицидальная попытка

**4. Нарушение засыпания**

0 = Отсутствует

1 = Жалобы на эпизодические затруднения при засыпании (более 30 минут)

2 = Жалобы на невозможность заснуть каждую ночь

**5. Бессонница**

0 = Отсутствует

1 = Жалобы на беспокойный сон в течение всей ночи

2 = Многократные пробуждения в течение всей ночи, подъем с постели

**6. Ранние пробуждения**

0 = Отсутствует

1 = Раннее пробуждение с последующим засыпанием

2 = Окончательное раннее утреннее пробуждение

**7. Работоспособность и активность**

0 = Отсутствие трудностей

1 = Мысли и ощущение несостоятельности, чувство усталости и слабости, связанное с работой или хобби

2 = Утрата интереса к работе или хобби, выраженная непосредственно в жалобах или опосредованно, через

апатичность и нерешительность (чувство потребности в дополнительном усилии чтобы приступить к работе или проявить активность)

3 = Уменьшение реального времени проявления активности или снижение продуктивности

4 = Отказ от работы вследствие настоящего заболевания

**8. Заторможенность**

(замедленность мышления и речи, нарушение способности концентрировать внимание, снижение моторной активности)

0 = Нормальная речь и мышление

1 = Легкая заторможенность в беседе

2 = Заметная заторможенность в беседе

3 = Выраженные затруднения при проведении опроса

4 = Полный ступор

**9. Ажитация (возбуждение)**

0 = Отсутствует

1 = Беспокойство

2 = Беспокойные движения руками 3 = Подвижность, неусидчивость

4 = Постоянно перебирает руками, заламывает руки, кусает ногти, губы, рвет волосы.

**10. Тревога психическая**

0 = Отсутствует

1 = Субъективное напряжение и раздражительность

2 = Беспокойство по незначительным поводам

3 = Тревога в выражении лица и речи

4 = Страх, выражаемый и без расспроса

**11. ТРЕВОГА СОМАТИЧЕСКАЯ** (сухость во рту, метеоризм, диспепсия, диарея, спазмы, отрыжка, сердцебиение, головные боли, гипервентиляция, одышка, учащенное мочеиспускание, повышенное потоотделение)

- 0 = Отсутствует
- 1 = Слабая
- 2 = Средняя
- 3 = Сильная
- 4 = Крайне сильная

**12. ЖЕЛУДОЧНО – КИШЕЧНЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ**

- 0 = Отсутствует
- 1 = Утрата аппетита, но с приемом пищи без сильного принуждения, чувство тяжести в животе
- 2 = Прием пищи только с упорным принуждением, потребность в слабительных средствах или препаратах для купирования гастроинтестинальных симптомов

**13. ОБЩИЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ**

- 0 = Отсутствует
- 1 = Тяжесть в конечностях, спине, голове, мышечные боли, чувство утраты энергии или упадка сил
- 2 = Любые резко выраженные симптомы

**14. РАССТРОЙСТВА СЕКСУАЛЬНОЙ СФЕРЫ**

- (Утрата либидо, менструальные нарушения)
- 0 = Отсутствует
  - 1 = Слабо выраженные
  - 2 = Сильно выраженные

**15. ИПОХОНДРИЯ**

- 0 = Отсутствует
- 1 = Поглощенность собой (телесно)
- 2 = Чрезмерная озабоченность здоровьем
- 3 = Частые жалобы, просьбы о помощи
- 4 = Ипохондрический бред

**16. ПОТЕРЯ ВЕСА**

- 0 = Нет потери в весе
- 1 = Небольшая потеря веса
- 2 = Явная или резкая потеря веса

**17. КРИТИЧНОСТЬ ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ**

- 0 = Осознает, что болен
- 1 = Осознание болезненности состояния, но отнесение его на счет плохой пищи, климата, переутомление и т.д.
- 2 = Полное отсутствие осознания болезни

#### **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ**

**ТЕСТА: Опрос изменений за последнюю неделю. Суммируются первые 17 пунктов**

- 0—7 — норма
- 8—13 — лёгкое депрессивное расстройство
- 14—18 — депрессивное расстройство средней степени тяжести
- 19—22 — депрессивное расстройство тяжелой степени
- более 23 — депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени

## ПРИЛОЖЕНИЕ Н

### Оценка тревоги с использованием шкалы Гамильтона

1	<b>Тревожное настроение</b> (озабоченность, ожидание наихудшего, тревожные опасения, раздражительность)	0	1	2	3	4
2	<b>Напряжение</b> (ощущение напряжения, вздрагивание, легко возникающая плаксивость, дрожь, чувство беспокойства, неспособность расслабиться)	0	1	2	3	4
3	<b>Страхи</b> (темноты, незнакомцев, одиночества, животных, толпы, транспорта)	0	1	2	3	4
4	<b>Инсомния</b> (затрудненное засыпание, прерывистый сон, не приносящий отдыха, чувство разбитости и слабости при пробуждении, кошмарные сны)	0	1	2	3	4
5	<b>Интеллектуальные нарушения</b> (затруднение концентрации внимания, ухудшение памяти)	0	1	2	3	4
6	<b>Депрессивное настроение</b> (утрата привычных интересов, чувства удовольствия от хобби, подавленность, ранние пробуждения, суточные колебания настроения)	0	1	2	3	4
7	<b>Соматические мышечные симптомы</b> (боли, подергивания, напряжение, судороги клонические, скрипение зубами, срывающийся голос, повышенный мышечный тонус)	0	1	2	3	4
8	<b>Соматические сенсорные симптомы</b> (звон в ушах, нечеткость зрения, приливы жара и холода, ощущение слабости, покалывания)	0	1	2	3	4
9	<b>Сердечно-сосудистые симптомы</b> (тахикардия, сердцебиение, боль в груди, пульсация в сосудах, частые вздохи)	0	1	2	3	4
10	<b>Респираторные симптомы</b> (давление и сжатие в груди, удушье, частые вздохи)	0	1	2	3	4
11	<b>Гастроинтестинальные симптомы</b> (затрудненное глотание, метеоризм, боль в животе, изжога, чувство переполненного желудка, тошнота, рвота, урчание в животе, диарея, запоры, снижение веса тела)	0	1	2	3	4
12	<b>Мочеполовые симптомы</b> (учащенное мочеиспускание, сильные позывы на мочеиспускание, аменорея, менорагия, фригидность, преждевременная эякуляция, утрата либидо, импотенция)	0	1	2	3	4
13	<b>Вегетативные симптомы</b> (сухость во рту, покраснение или бледность кожи, потливость, головные боли с чувством напряжения)	0	1	2	3	4
14	<b>Поведение при осмотре</b> (ёрзанье на стуле, беспокойная жестикуляция и походка, тремор, нахмуривание лица, напряженное выражение лица, вздохи или учащенное дыхание, частое сглатывание слюны)	0	1	2	3	4

Классификация симптомов

0- отсутствие

1- в слабой степени

2- в умеренной степени

3 - в тяжёлой степени

3- в очень тяжёлой степени

Интерпретация результатов

- 1-17 - mild
- 18 - 24 mild to moderate
- 25-30 - moderate to severe