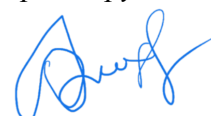


На правах рукописи



Тихонова Ольга Алексеевна

Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Дружинин Дмитрий Сергеевич

Официальные оппоненты:

Синкин Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, отделение неотложной хирургии, ведущий научный сотрудник

Гришина Дарья Александровна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук», руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» сентября 2025 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.24

доктор медицинских наук, доцент



Романов Дмитрий Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Химиоиндуцированная полинейропатия (ХИПН) является частым нежелательным осложнением химиотерапии и относится к группе токсических лекарственных полинейропатий (ПНП), [Loprinzi C. L. et al. 2020, Seretny M. et al. 2014]. К росту количества пациентов с неврологическими осложнениями при использовании как классической химиотерапии (ХТ), так и биологически активной, приведет ожидаемое увеличение числа выживших к 2030 году до 22,1 миллиона человек после перенесенного онкологического заболевания, вследствие применения успешной противоопухолевой терапии.

По данным библиометрического анализа 2022 года [Gu J. et al. 2022] 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.

Считается, что ХИПН является преимущественно сенсорной зависимой от длинны, как и диабетическая. Однако серии исследований описывают и другие паттерны [Molassiotis A. et al. 2019, Muftiu V. et al. 2022]. Поэтому понимание основного фенотипа ХИПН, его особенностей при использовании конкретного препарата, а также выделении красных флагов для исключения другой этиологии ПНП, важно для выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

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 [Meregalli C. et al. 2022]. 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 [Karlsson P. et al. 2019, Polydefkis M. et al. 2002, Sorensen L. et al. 2006], а в других нет [Schley M. et al. 2012].»

Разнообразие применяемых препаратов, их комбинаций, механизмов нейротоксичности, усложняет изучение данной темы, затрудняя разработку более эффективных методов лечения и предполагает развитие персонализированного подхода.

Также существует значительная разница в оценке выраженности ХИПН между пациентами и врачами, поскольку часто суждение о степени нейротоксичности основывается на субъективных ощущениях пациентов [Park S.B. et al. 2017, Morton R. F. et al. 2005]. 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 [Carlson L. E. et al. 2004, Ferrari A. J. et al. 2013, Massie M. J. et al. 2004].

В последнее время в исследовательских работах наиболее актуально обнаружение биологических маркеров развития ХИПН, где основной акцент сделан на поиске специфических индикаторов аксональной дегенерации, которыми стали легкая цепь нейрофиламента (NFL) и периферин [Huehnchen P. et al. 2022, Kim S.H. et al. 2020, Kim S.H. et al. 2022, Keddie S. et al. 2023]. 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 [Huehnchen P. et al. 2022]. 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. Также на усугубление симптомов ХИПН может сказываться дефицит витаминов группы В, которые являются значимым фактором риска для развития периферической нейропатии [Tzatha E. et al. 2016]. 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 клиничко-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 длительно-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 нейропсихического мониторинга 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 ухудшать качество жизни пациентов.

Методология и методы исследования

Научное исследование проводилось на базе Клинического диагностического центра Балтийского федерального университета имени И. Канта. Перед началом работы было получено одобрение исследования независимым этическим комитетом центра клинических исследований ФГАОУ ВО Балтийского Федерального университета имени Иммануила Канта (БФУ им. И. Канта): выписки из протокола №34 и от 29.09.2022 г. и №35 27.10.2022. Объектом исследования стали 86 пациентов со злокачественными новообразованиями, проходящие курс нейротоксической химиотерапии.

Для достижения поставленных целей и задач использовались методы исследования, включая клинические, электрофизиологические, гистологические, иммунологические, нейропсихические и статистические подходы.

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 Балтийский медицинский конгресс «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.

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.

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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы обследования

При осмотре 248 пациентов с раком, после подписания информированного согласия, в исследовании приняло участие 86 пациентов старше 18 лет с солидными злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов дыхания (ОД) и органов малого таза (МТ). Исключались пациенты, получающие ранее ХТ, с сопутствующей патологией и приемом лекарственной терапией, потенциально способной вызывать ПНП, а также наличием психических заболеваний и приемом витаминов группы В за 6 месяцев до начала исследования. Для достижения поставленных целей и задач проводился неврологический осмотр, с исследованием двигательной и чувствительной сфер, использовались неврологические шкалы: мышечной силы MRC (Medical Research Council Scale), нейропатического дисфункционального счета NDS (Neuropathy Disability Score), визуальная аналоговая шкала ВАШ (Visual Analogue Scale, VAS), нейропатической боли DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions), степень тяжести нейротоксичности National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), опросник поражения тонких волокон Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire (SFN-SIQ). Нейропсихологическое тестирование проводилось при помощи шкалы астении MFI-20, шкалы тревоги и депрессии Гамильтона.

Для оценки повреждения толстых волокон выполнялась электромиография (ЭМГ) с оценкой проведения по 12 длинным нервам верхних и нижних конечностей на аппарате Dantec Keypoint (Medtronic, США) с соблюдением температурного режима и методики исследования [Stålberg E. et al. 2019]. Проводился расчет индекса SRAR (отношение сенсорных волокон малоберцового к радиальному нерву) [Overbeek B. U. H. et al. 2005]. Полученные нейрофизиологические результаты сравнивались с рекомендованными [Preston D. C. et al. 2020].

Для оценки повреждения тонких волокон (ТВ) осуществлялась панч биопсия кожи голени с подсчетом плотности PGP 9,5+ (белковый продукт гена 9,5) интраэпидермальных нервных волокон, согласно рекомендациям EFNS/PNS 2010 год [Lauria G. et al. 2010]. Методикой иммуноферментного анализа (твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод, ELISA) с использованием тест-систем (фирмы «CloudClone», «ABclonal», «FineTest», Китай) в сыворотке крови определялась концентрация витаминов группы В: В1, В6, В9, активная форма В12-холотранскоболамин (В12*), гомоцистеин, легкая цепь нейрофиламента (NFL) и периферин.

Дизайн исследования

Объем обследования пациентов на двух визитах (V1, V2) был идентичным. Запланированный второй визит состоялся не ранее чем через 3 месяца после применения нейротоксической ХТ (Рисунок 1).

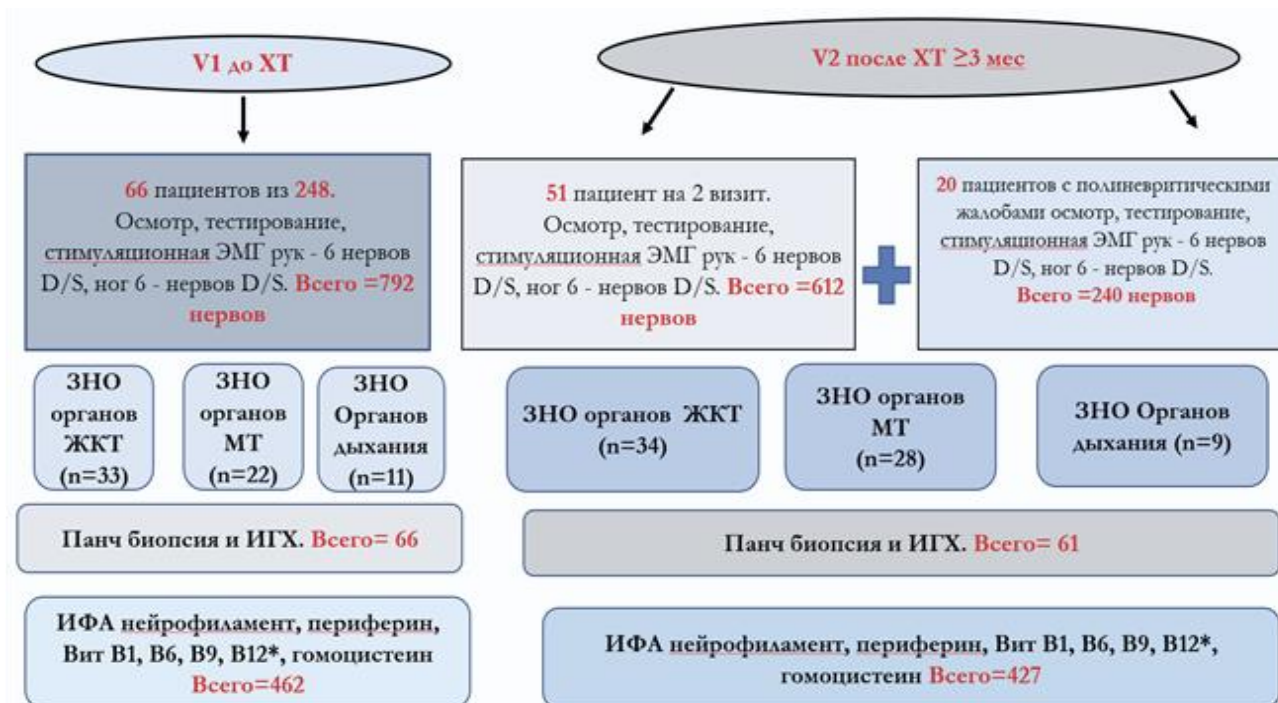


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Статистический анализ

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).

Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные характеристики пациентов

На момент первого визита из 248 осмотренных пациентов на первом визите обследовано 66 больных со ЗНО органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 22 пациента со ЗНО органов малого таза (МТ) и 11 пациентов со ЗНО органов дыхания (ОД). 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 группе со ЗНО ОД преобладали мужчины, а в группе со ЗНО органов МТ преобладали женщины ($p < 0,001$) (Таблица 1).

Таблица 1 - 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

Второй визит осуществлен через **4,5±1,02** месяцев после первого. Среднее количество курсов ХТ составило 5,2±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. Также обследовано еще 20 пациентов из первоначально осмотренных, но не явившихся на первый визит, предъявляющие полиневритические жалобы после применения ХТ.

В таблице 2 продемонстрированы схемы применяемой химиотерапии, наиболее часто используемыми препаратами были представители платины и таксаны. При ЗНО органов ЖКТ превалировал наиболее нейротоксичный препарат платины - оксалиплатин, а органов МТ и ОД группа таксанов (паклитаксел/доцетаксел) и этопозид в сочетании с менее токсичными препаратами платины (карбоплатин/цисплатин).

Таблица 2 - 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

Учитывая частоту использования препарата дальнейшее распределение пациентов на группы происходило в зависимости от локализации злокачественного новообразования. 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 диссертационной работы.

Клинические характеристики полинейропатии у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапии

После завершения химиотерапии предъявляли полиневритические жалобы разной модальности все пациенты 100% (n=71): такие как жжение, онемение, покалывание, повышенную чувствительность и ощущение холода, наличие крампи. Значимые изменения в зависимости от локализации ЗНО и соответственно используемой химиотерапии были обнаружены в ощущениях холода у пациентов в группе ЖКТ/МТ и ЖКТ/ОД после ХТ ($p < 0,001$, $p = 0,020$) соответственно, а покалывания ЖКТ/МТ ($p = 0,030$) (Рисунок 2).

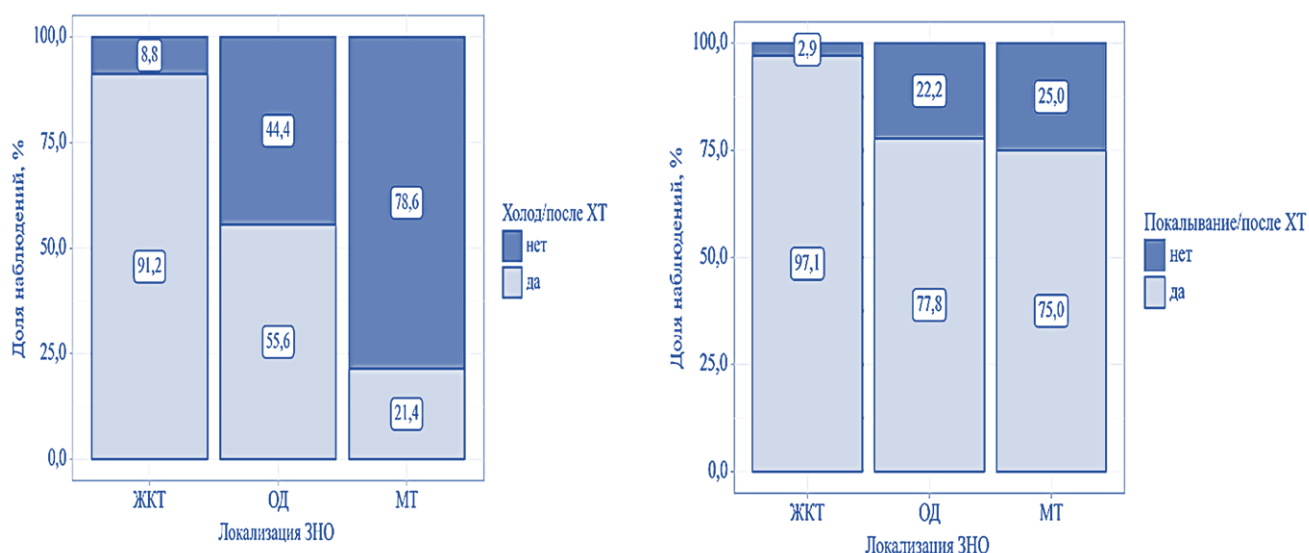


Рисунок 2 - Анализ жалоб после применения ХТ в зависимости от локализации ЗНО с использованием метода: Хи-квадрат Пирсона

Холодовая аллодиния и покалывание наиболее выражены при использовании препаратов платины у пациентов со ЗНО органов ЖКТ в 91,2%/ 97,1% соответственно, а именно оксалиплатина.

При оценке неврологического статуса сенсорная сфера оказалась более уязвимой к химиотерапии $n=61$ (86%), чем моторная $n=5$ (7%), что наблюдалось при применении доцетаксела с карбоплатином. Снижение поверхностных видов чувствительности регистрировалось во всех конечностях ($p < 0,001$), а глубокие виды преимущественно в нижних конечностях ($p < 0,001$) и не зависело от локализации ЗНО (Таблица 3).

Таблица 3 - Изменение глубоких видов чувствительности в конечностях 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)	69,9 93	Вибр. руки до ХТ- после ХТ= 0,002 Вибр. ноги до ХТ- после ХТ <0,001
	Есть	2 (3,9)	17 (33,3)	13 (25,5)	41 (80,4)		
Суставно-Мышечное	Нет	51 (100)	51 (100)	51 (100)	41 (80,4)	30	Суст.-мыш. ноги до ХТ-после ХТ < 0,001
	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

В большей степени отмечалось снижение карпорадиального и ахиллового рефлексов ($p < 0.0001$) после ХТ, что может указывать на изменении именно проприоцепции при поражении крупных быстропроводящих нервных волокон в составе периферических нервов (Рисунок 3).

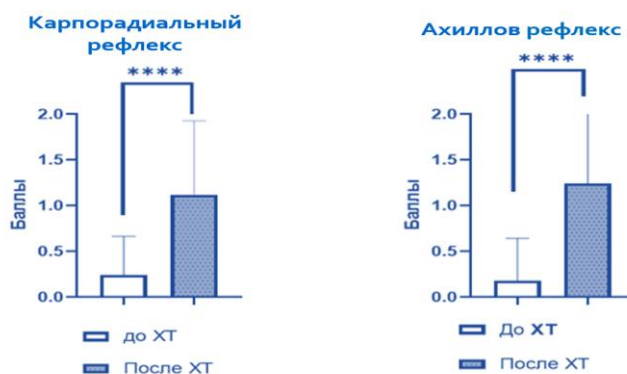


Рисунок 3 - Изменение рефлекторной сферы до и после ХТ, с использованием метода Уилкоксона

После проведения нейротоксической терапии при тестировании по шкалам наличие болевого синдрома по шкале ВАШ регистрировался у n=56 (78%), а нейропатическая боль по шкале DN4 (>4 б) у n=50 (70%) пациентов. Нейропатия при оценке по шкале НДС (>5 б) встречалась у n=52 (73%), а тонковолоконная нейропатия согласно опроснику SFN SIQ (>6,5 б) регистрировалась у n=49 (69%) пациентов. Полинейропатия по шкале НДС отсутствовала у 19 пациентов (26,7%), умеренная степень выраженности ПНП преобладала при раке органов МТ и ЖКТ, выраженная степень превалировала в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ, но значимых различий между степенью нейропатии по шкале НДС и локализацией не было установлено ($p = 0,124$). В основном преобладали пациенты с 1-2 степенью по шкале

нейротоксичности NCI-CTCAE. У $n=9$ (12,7%) пациентов она отсутствовала, а 4 степень не была зафиксирована ни у одного из участников (Таблица 4).

Таблица 4 - 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	2 (2,9)	6 (8,5)	1 (1,4)
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.	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

Электрофизиологические маркеры

Электрофизиологические изменения в основном касались сенсорных волокон, моторные волокна были интактны после ХТ. Срединный и локтевой нервы исключались из анализа, в связи с частой регистрацией замедления проведения в типичных местах компрессии. При оценке зависимости ХИПН от амплитуд потенциала действия (ПД) нервов, индекса SRAR получены значимые изменения для всех показателей: для поверхностного малоберцового, икроножного нервов и индекса SRAR ($p < 0,001$), лучевого нерва ($p=0,008$) (Рисунок 4).

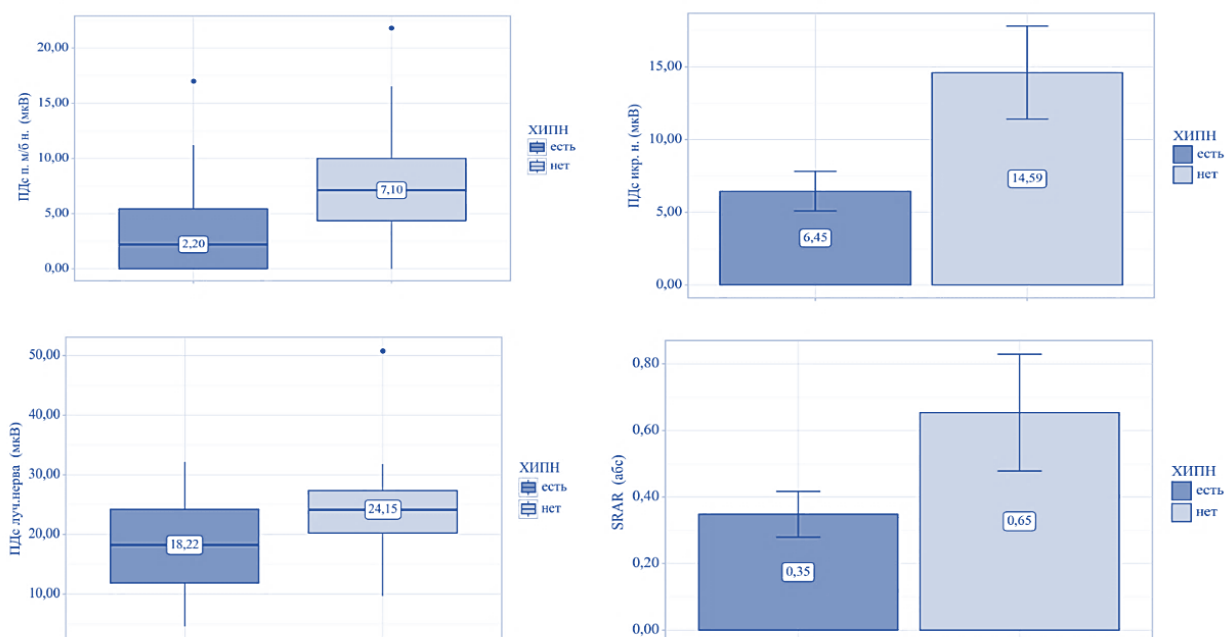


Рисунок 4 - Анализ зависимости ХИПН от амплитуды ПД нервов и SRAR

При оценке чувствительности и специфичности выше указанных показателей в развитии ХИПН все модели были значимыми ($p < 0,001$). Но наиболее высокой чувствительностью и специфичностью обладал индекс SRAR 73,7% и 75,0% и ПД икроножного нерва 73,7% и 84,6% соответственно. То есть чувствительность данных показателей была равной, а вот специфичность регистрировалась выше на 9,6% для икроножного нерва. Для ПД лучевого и поверхностного малоберцового нерва специфичность оказалась ниже 70%, хотя чувствительность была высокой (Таблица 5) (Рисунок 5).

Таблица 5 – Чувствительность и специфичность амплитуд ПД сенсорных нервов и индекса SRAR при ХИПН

Параметры	AUROC >0,700	95%ДИ >0,5	cut-off мкВ	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
ПД n.peroneus superficialis	0,764 ± 0,070	0,628 – 0,901	4,30	78,9	67,3
ПД n. Suralis	0,835 ± 0,061	0,715 – 0,955	11,65	73,7	84,6
ПД n. radialis	0,705 ± 0,074	0,560 – 0,851	19,20	84,2	55,8
Индекс SRAR	0,778 ± 0,068	0,644 – 0,911	0,49	73,7	75,0

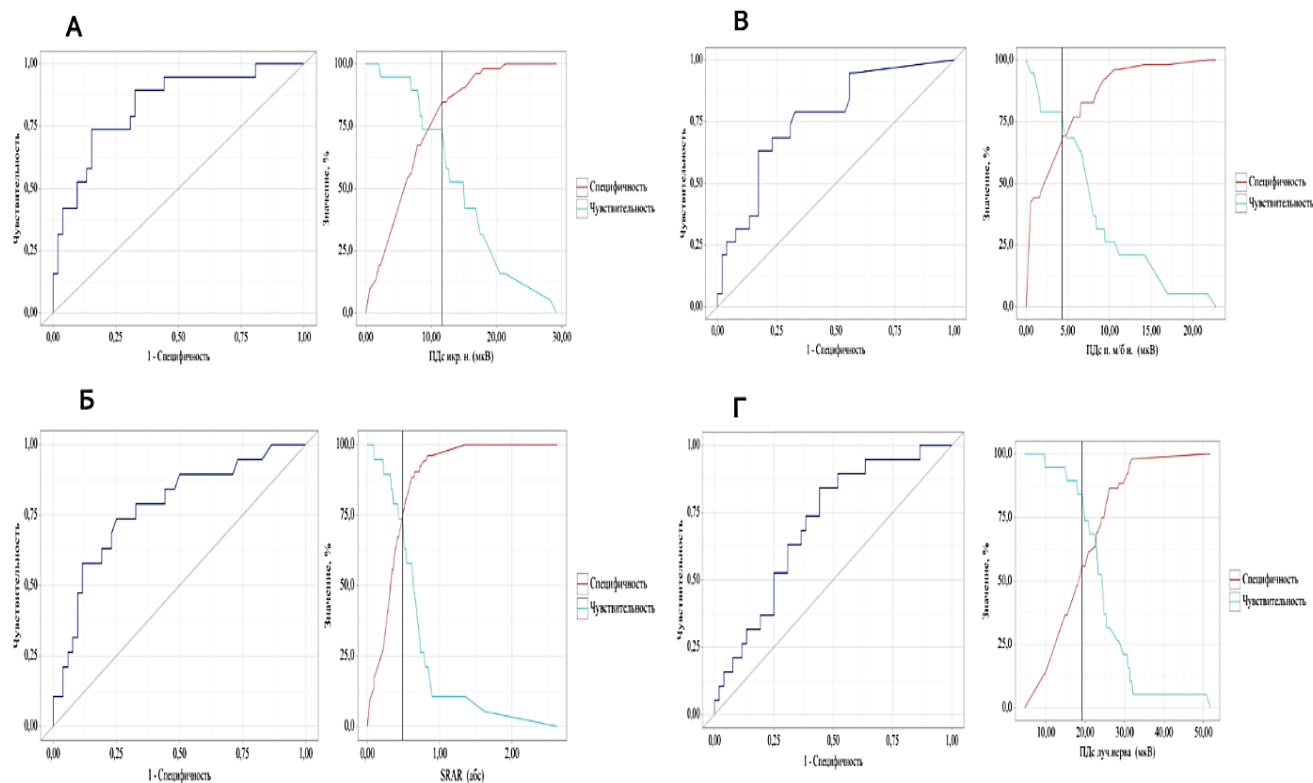


Рисунок 5 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ХИПН от А) ПД икр.н. - икроножного нерва; Б) индекса SRAR; В) ПД п. м/б н.- поверхностного малоберцового нерва; Г) ПД луч. н.-лучевого нерва

Плотность интраэпидермальных нервных волокон и ее взаимосвязь с нейропатической болью

Оценивая плотность ИЭНВ в мм в эпидермальном слое, в общей когорте пациентов не обнаружено значимой разницы до и после ХТ ($p=0,313$). Однако в зависимости от локализации рака выявлена достоверные отличия в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ до/после ХТ ($p=0,02$), в отличии от ЗНО органов МТ до/после ХТ ($p=0,37$). Плотность ИЭНВ 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 со ЗНО 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) и (Рисунок 6).

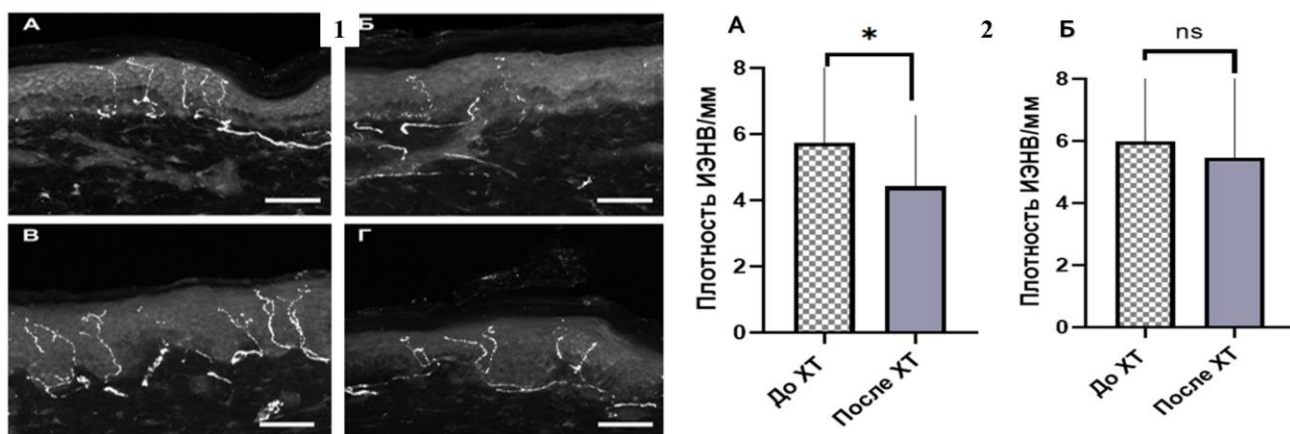


Рисунок 6 - 1) Распределение PGP9.5+ в иммунореактивных нервных волокнах эпидермиса пациентов с раком ЖКТ (А - до, Б - после ХТ), и раком органов МТ (В - до, Г - после ХТ). Масштаб 50 мкм; 2) Распределение плотности ИЭНВ в группах пациентов с раком органов ЖКТ (А) и МТ (Б) до и после химиотерапии. Данные представлены как среднее значение \pm SD с использованием теста Уилкоксона, $*p \leq 0,05$.

Снижение плотности ИЭНВ после ХТ зависело от степени нейропатии по шкале НДС ($p = 0,030$), чем ниже плотность, тем наблюдалась выше степень тяжести нейропатии (Рисунок 7).

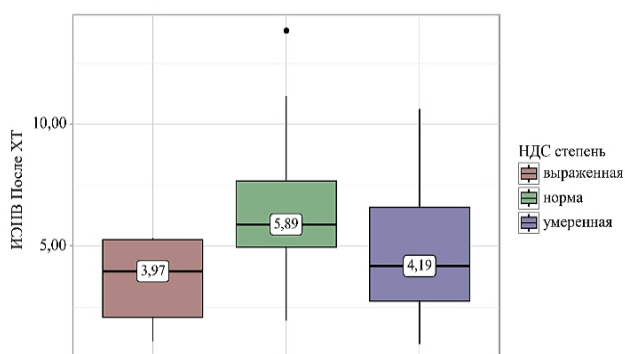


Рисунок 7 - Анализ плотности ИЭНВ после ХТ в зависимости от степени нейропатии по шкале НДС с использованием критерия Краскела–Уоллиса

Выявлена обратная, умеренной степени взаимосвязь между плотностью ИЭНВ и нейропатической болью по шкале DN4 была (Таблица 6).

Таблица 6 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи плотности ИЭНВ после ХТ

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	P*
ИЭНВ – DN4	-0,306	Умеренная	0,049
*Примечание: используемый коэффициент корреляции Пирсона			

Нейропсихологические изменения у пациентов до и после химиотерапии и взаимосвязь с химиоиндуцированной полинейропатией

Астеническое состояние, оцениваемое по шкале MFI 20, было зафиксировано как до $n=25$ (38%), так и после химиотерапии $n=45$ (58%), при этом наблюдалось значимое увеличение его выраженности после ХТ ($p=0,009$).

Проведя анализ влияния ХТ на астению, изменения были зарегистрированы у пациентов женского пола ($p < 0,001$) в группе заболеваний органов МТ ($p = 0,005$), что может указывать на гендерные различия в трансформации психоэмоционального состояния на фоне химиотерапии, а также преобладание женского пола в группе пациентов со ЗНО органов МТ (Таблица 7).

Таблица 7 - Зависимость астении после химиотерапии от локализации ЗНО и пола

Признак		Общий балл MFI 20				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
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	0,005
Пол	Ж	38,00	27,00 – 52,00	57,00	40,00 – 68,00	< 0,001
	М	49,50	30,00 – 53,00	40,00	24,25 – 63,50	0,702
*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона						

Было выявлено, что уровень астении зависел не только от наличия ХИПН ($p = 0,013$), но значимо менялся у пациентов с выраженной степенью ПНП по шкале НДС ($p = 0,016$), в отличие от групп с умеренной степенью ($p = 0,432$) и без ПНП ($p = 0,106$) (Таблица 8).

Таблица 8 - Зависимость астении после химиотерапии от ХИПН и ее степени по шкале НДС

Признак		Общий балл MFI 20				P*
		До ХТ		После ХТ		
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
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 8

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						

До использования ХТ депрессия, оцениваемая по шкале Гамильтона, была обнаружена у n=18 (28%), а после ХТ у n=35 (49%) пациентов. Крайне тяжелая степень не обнаружена ни у одного из больных. Оценивая динамику уровня депрессии в зависимости от пола и локализации рака, зафиксированы гендерные различия со значимыми изменениями в группе женского пола ($p < 0,001$) со злокачественными новообразованиями ОД ($p = 0,042$) и органов МТ ($p = 0,002$) (Таблица 9).

Таблица 9 - Зависимость депрессии после химиотерапии от локализации ЗНО и пола

Признак		Депрессия				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
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	0,042
	МТ	3,50	1,00-6,00	6,00	5,00-10,00	0,002
Пол	Ж	4,00	1,00 – 6,00	8,00	5,00 – 10,00	< 0,001
	М	5,00	1,00 – 7,50	4,50	2,00 – 7,00	0,517
*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона						

Анализируя зависимость динамики депрессии от ХИПН и ее степени выраженности по шкале НДС, обнаружены значимые изменения не только в группе с развитием ХИПН ($p < 0,001$), но и обнаружена связь с выраженной ($p=0,016$) и умеренной степенью ($p=0,003$) периферической нейропатии. В группе без нейропатии по шкале НДС не было выявлено значительных изменений в уровне депрессии ($p=0,875$) после ХТ (Таблица 10).

Таблица 10 - Зависимость депрессии после химиотерапии от ХИПН и ее степени по шкале НДС

Параметры		Депрессия				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
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	0,003
	выраженная	6,00	3,50 – 10,50	13,0	11,50 – 14,50	0,016
ХИПН	есть	3,50	1,00 – 6,00	7,00	5,00 – 10,25	< 0,001
	нет	5,00	1,50 – 8,00	4,00	0,50 – 9,00	0,875
*Примечание: используемый метод критерий Уилкоксона						

До применения ХТ у n=53 (80%) пациентов была зафиксирована тревога по шкале Гамильтона, а после применения ХТ уровень тревоги практически не поменялся и встречался у n=56 (79%). Не было обнаружено зависимости тревоги от пола и локализации ЗНО, и

соответственно используемой ХТ, но выявлена взаимосвязь с выраженной степенью нейропатии по шкале НДС ($p = 0,016$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Зависимость тревоги после химиотерапии от ХИПН и ее степени по шкале НДС

Параметры		Тревога				P*
		до ХТ		после ХТ		
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
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
	выраженная	5,00	4,00 – 11,50	11,00	9,50 – 20,00	0,016
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

При оценке зависимости нейропатической боли по шкале DN4 от депрессии ($p=0,360$) и тревоги ($p=0,457$) была установлена умеренной тесноты прямая связь (Рисунок 8).

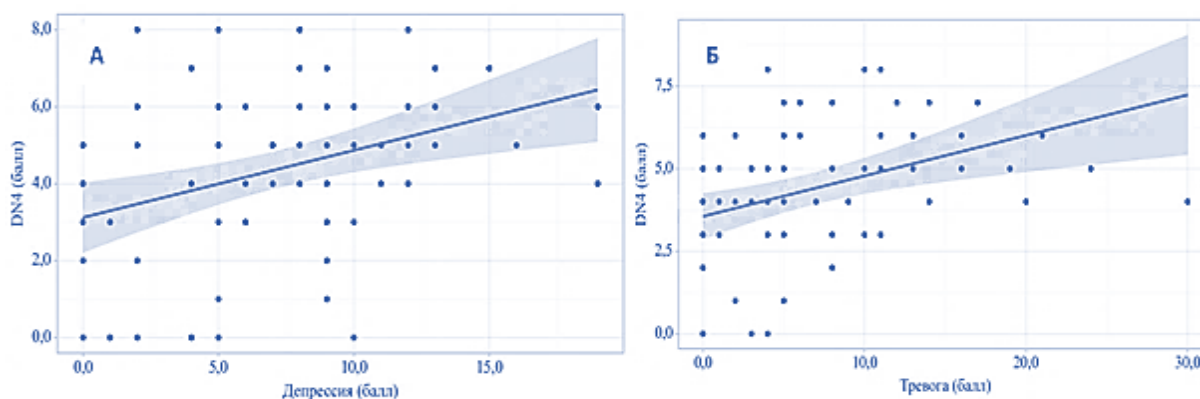


Рисунок 8 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость DN4 от А) депрессии Б) тревоги после ХТ

Лабораторные маркеры и витамины группы В и оценка их взаимосвязь в развитии химиоиндуцированной полинейропатии

При исследовании уровней витаминов группы В и нейрофиламентов (легкая цепь и периферин) в сыворотке крови до и после ХТ, было зарегистрировано уменьшение витамина В6 ($<0,0001$), В12* ($<0,0009$), гомоцистеина ($<0,0001$), и повышение нейрофиламента ($<0,0003$). Периферин не был обнаружен ни до, ни после ХТ (Таблица 12).

Таблица 12 - Анализ динамики концентрации биологических маркеров до/после химиотерапии

Показатели	До ХТ	После ХТ	P*
	Me (Q ₁ – Q ₃)	Me (Q ₁ – Q ₃)	
Нейрофиламент (пг/мл)	94,22 (33,24 – 152,36)	131,71 (45,38 – 226,05)	< 0,0003
Периферин(нг/мл)	0,00 (0,00 – 0,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	0

Продолжение Таблицы 12

Вит В1 (нг/мл)	131,85 (98,81 – 187,01)	117,88 (63,06 – 142,93)	0,070
Вит В6 (нмоль/л)	298,18 (184,03 – 316,54)	94,91 (69,60 – 208,23)	< 0,0001
Вит В9 (пг/мл)	11816,29 (10276,37 – 14343,13)	16648,74 (12808,02 – 21967,89)	0,080
В12* (нг/мл)	12,59 (11,44 – 13,73)	11,51 ± 1,97 (11,01-12,01)	< 0,0009
Гомоцистеин (нмоль/л)	1230,89 (1082,30 – 1326,03)	838,94 (617,97 – 1073,47)	< 0,0001
Примечание: используемый метод: критерий Уилкоксона; t-критерий Стьюдента; В12-голюцианокобаламин			

Зарегистрирована взаимосвязь между развитием ХИПН и снижением уровня витаминов В6, В12* и гомоцистеина (Таблица 13).

Таблица 13 - Взаимосвязь уровня витамина В6, В12* и гомоцистеина от ХИПН

	Показатели	до ХТ		после ХТ		P*
		M ± SD / Me	(95% ДИ / Q ₁ – Q ₃)	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃)	
ХИПН	В6	298,18	206,08 – 317,08	78,78	64,34 – 101,75	<0,001
	В12	12,68	11,9– 13,76	10,76	9.35 – 11.99	0,015
	Гомоцистеин	1209,20 ± 136,98	1156,08– 1262,31	788,25 ± 262,26	686,56 – 89,95	<0,001
*Примечание: используемые метод критерий Уилкоксона						

Были выявлены статистически значимые изменения концентрации NFL при развитии ХИПН, но не выявлена взаимосвязь со степенью тяжести ПНП по шкале НДС (Таблица 14).

Таблица 14 - Результаты динамики концентрации нейрофиламента в зависимости от наличия ХИПН

ХИПН	Нейрофиламент (пг/мл)				P*
	до ХТ		после ХТ		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
	56,64	13,01 – 120,82	133,23	68,58 – 266,19	0,001
*Примечание: используемые метод критерий Уилкоксона					

Оценивая ROC кривую зависимости повышения концентрации нейрофиламента от развития ХИПН была выявлена высокая чувствительность 85,7% и низкая специфичность 45,0% модели. Кривая не была статистически значимой (p = 0,737).

Клинико-инструментальный алгоритм

Опираясь на литературные данные мировых исследований, а также собственных результатов разработан клинико - инструментальный алгоритм с системой красных флагов для пациентов с подозрением на ХИПН (Рисунок 9).

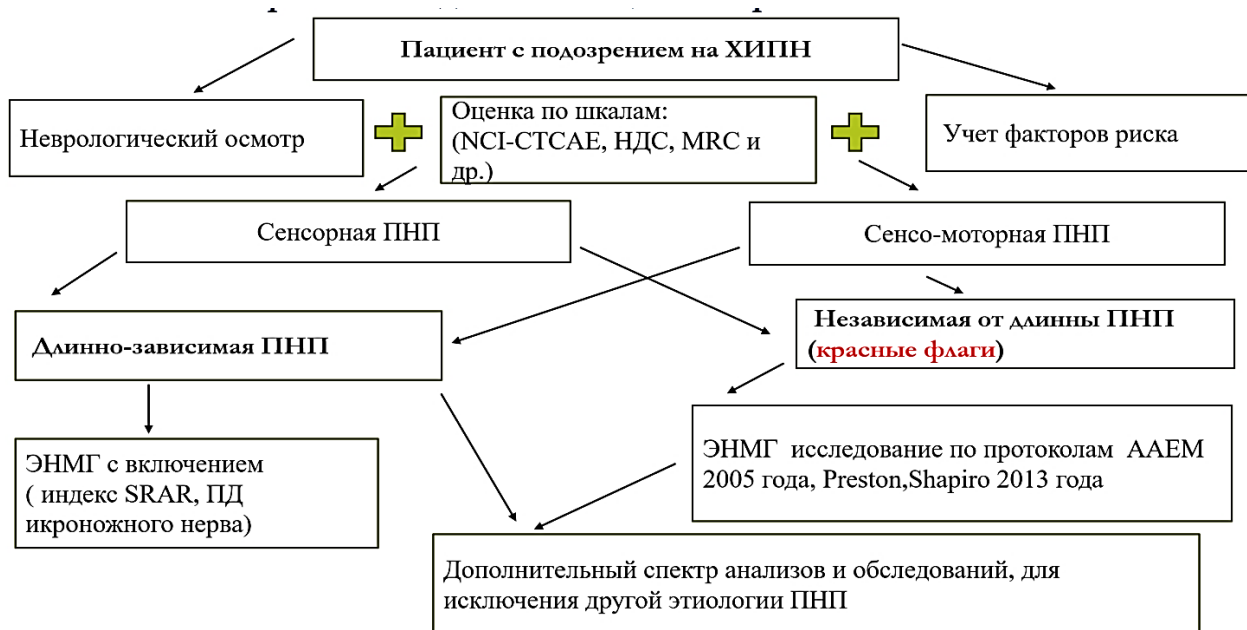


Рисунок 9 - Клинико-инструментальный алгоритм

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.

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 и дистальных рефлексов. 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. Результаты обследования подтверждали вовлечение, как тонких, так и толстых волокон при использовании препаратов платины и таксанов, но не было выявлено взаимосвязи между плотностью ИЭНВ и нейропатической болью. Также были выявлены высокочувствительные и специфичные электрофизиологические маркеры для оценки ХИПН, а именно индекс SRAR и ПД икроножного нерва. Обнаружены значимые изменения биологических маркеров: возрастание нейрофиламента и уменьшение витаминов В6, В12*, гомоцистеина после ХТ. Зафиксировано наличие связи концентрации нейрофиламента, вит В6, В12* и гомоцистеина с ХИПН, но не обнаружено взаимосвязи со степенью выраженности нейропатии.

Уровень астении повышался у пациентов с ХИПН ($p = 0,013$), причем его изменения коррелировали со степенью нейропатии по шкале НДС ($p = 0,016$). 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, нежели просто с наличием полинейропатии, а связующим звеном между ними выступала психическая астения.

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 значимо возрастает у пациентов со ЗНО органов МТ и женского пола на фоне ХТ, не влияет на уровень тревоги. Психоэмоциональные нарушения зависят не только от наличия нейропатии, но и от степени ее выраженности. Своевременная коррекция данных состояний у онкологических больных в ежедневной клинической практике, позволит улучшить качество жизни пациента.

5. Динамическое исследование концентрации нейрофиламента 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 витамина 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 клиническое значение у онкологических пациентов, поскольку при своевременной корректировке их изменений можно нивелировать риски развития дефицитных ПНП и улучшить качество жизни пациента.

6. Разработанный клиничко-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тихонова О. А.** Витамины группы В и гомоцистеин у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями до назначения химиотерапии / **О. А. Тихонова**, Д. С. Дружинин, Л. С. Литвинова, С. А. Докторова, Н. М. Годосенко, Н. Д. Газатова, М. М. Бограя, Е. Л. Наумова, М. И. Долгалева // **Медицинский алфавит**. – 2024. – № 7. – С. 55–59.

2. **Тихонова О. А.** Поражение тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией / **О. А. Тихонова**, Д. С. Дружинин, О. П. Тучина, А. В. Виноградова, С. А. Докторова, М. И. Долгалева // **Нервно-мышечные болезни**. – 2024. – № 1 (14). – С. 25-33. [Scopus]

3. **Тихонова О. А.** Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы) / **О. А. Тихонова**, Д. С. Дружинин, А. М. Тынтерова, И. В. Реверчук // **Нервно-мышечные болезни**. – 2023. – № 1 (13). – С. 10-21.

4. **Тихонова О. А.** Сывороточные белки как предикторы развития химиоиндуцированной полинейропатии / **О. А. Тихонова**, Е. С. Дружинина, О. П. Тучина, Д. С. Дружинин, С. А. Докторова // **Русский биотерапевтический журнал**. – 2024. – № 3 (23). – С. 18-25.

5. **Тихонова О. А.** Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия на фоне применения ингибиторов контрольных точек: клинические наблюдения / **О. А. Тихонова**, Д. С. Дружинин, Е. С. Дружинина, М. А. Рукосуева // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2024. – № 1 (18). – С. 98–104. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
 ЗНО - злокачественное новообразование
 ИФА - иммуноферментный анализ
 ИЭНВ - интраэпидермальные нервные волокна
 МТ - малый таз
 ОД - органы дыхания
 ПД - потенциал действия
 ПНП - полинейропатия
 ПНС - периферическая нервная система
 ХИПН - химиоиндуцированная полинейропатия
 ХТ - химиотерапия
 ЭМГ - электромиография