

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
РЕАБИЛИТАЦИИ И КУРОРТОЛОГИИ»

На правах рукописи

Кудрявцев Алексей Евгеньевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОАМПЛИТУДНОЙ
ИМПУЛЬСНОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С
ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ НЕЙРОПАТИЯМИ, ИНДУЦИРОВАННЫМИ
ЦИТОСТАТИКАМИ**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кончугова Татьяна Венедиктовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛЕЧЕНИЕ И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ НЕЙРОПАТИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ ПРИЕМОМ ЦИТОСТАТИКОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....	15
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Эпидемиология периферических нейропатий, вызванных применением цитостатиков, у онкологических пациентов	15
1.2 Современное представление об этиопатогенезе периферической нейропатии, вызванной применением цитостатических препаратов.....	19
1.3 Клиническая картина, функциональные последствия и методы диагностики периферической нейропатии, вызванной цитостатической терапией, у пациентов с онкологическими заболеваниями.....	23
1.4 Современный подход к медикаментозному лечению периферической нейропатии, индуцированной цитостатиками.....	29
1.5 Немедикаментозные методы лечения и реабилитации пациентов с периферической нейропатией, индуцированной цитостатиками: место высокоамплитудной магнитной терапии	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Дизайн исследования	45
2.2 Методы исследования	48
2.3 Методики проведения медицинских вмешательств	51
2.4 Методы статистического анализа	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54

3.1 Исходная характеристика пациентов с периферической нейропатией, вызванной приемом цитостатиков, включенных в исследование	54
3.2 Динамика показателей оценки качества жизни после проведения курса высокоамплитудной импульсной магнитотерапии.....	58
3.3 Динамика показателей выраженности периферической нейропатии, индуцированной приемом цитостатиков, у пациентов после курса процедур высокоамплитудной импульсной магнитотерапии.....	65
3.4 Оценка динамики показателей уровня тревожности и депрессии после проведения курса высокоамплитудной импульсной магнитотерапии.....	69
3.5 Динамика показателей в системе микроциркуляции после проведения курса высокоамплитудной импульсной магнитотерапии.....	72
3.6 Оценка динамики показателей электронейромиографии.....	79
3.7 Оценка отдаленных результатов качества жизни пациентов с периферической нейропатией, индуцированной применением цитостатиков.....	84
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Разработка и изучение эффективности новых методов медицинской реабилитации пациентов с периферическими нейропатиями, индуцированными применением цитостатиков (ПНИЦ), является важной и актуальной задачей восстановительной медицины. Благодаря совершенствованию химиотерапевтического лечения ожидается значительный рост числа пациентов, выживших после онкологических заболеваний, в частности, в США к 2030 году прогнозируется увеличение количества таких пациентов до 22,1 млн человек. Как следствие, в связи с повышением эффективности лечения онкологических заболеваний значительно увеличится число пациентов, в том числе, трудоспособного возраста, имеющих патологические симптомы и функциональные нарушения, связанные с побочными эффектами химиотерапии [154].

В большинстве случаев ПНИЦ клинически проявляется нейропатической болью и / или нарушениями чувствительности, включающими в себя такие симптомы, как онемение, чувство жжения, изменение температурной чувствительности и аллодинию. Согласно имеющимся данным, до 90% пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение, имеют проявления периферической нейропатии с присутствием сенсорных, моторных симптомов или комбинированных нарушений [180].

Развитие ПНИЦ связано с повреждением тонких сенсорно-аксональных периферических нервных волокон, вследствие токсического воздействия химиопрепаратов [16], что приводит к дегенерации аксона и гибели нейрона [220].

Согласно имеющимся наблюдениям, частота развития ПНИЦ значительно различается после применения разных групп цитостатических препаратов.

Например, при приеме производных платины периферическая нейропатия развивается в 70-100% случаев, при применении таксанов – в 11-87% случаев, иксабепилона – в 60-65% случаев, иммуномодулирующих препаратов - в 20-60% случаев [49].

На сегодняшний день не существует единых рекомендаций по лечению и реабилитации пациентов с ПНИЦ с целью уменьшения у них выраженности клинических симптомов и функциональных нарушений [63]. Большинство применяемых с этой целью фармакологических препаратов имеют низкую эффективность у пациентов с ПНИЦ [62], в связи с чем, для купирования нейропатической боли применяют дополнительные инвазивные методы лечения - блокады нервов, стимуляцию спинномозговых корешков, интратекальное введение лекарств, нейрохирургические операции [80]. Немедикаментозные методы лечения, такие как акупунктура, электроакупунктура, электронейростимуляция, местная криотерапия, вибрационная терапия, лечебная гимнастика, назначаемые пациентам с ПНИЦ, также не имеют убедительных доказательств эффективности, оказывая лишь некоторое положительное воздействие на симптомы заболевания [1, 8, 86].

В связи с вышеперечисленным, весьма актуально исследование эффективности и внедрение в клиническую практику новых немедикаментозных методов лечения и реабилитации пациентов с ПНИЦ, в частности, с использованием современных физиотерапевтических технологий.

Степень разработанности темы исследования

Одним из перспективных методов физического воздействия для применения в программах реабилитации онкологических пациентов является высокоамплитудная импульсная магнитотерапия (ВИМТ), при использовании которой значительно улучшается состояние нервно-мышечного аппарата [13].

Магнитные поля высокой интенсивности при амплитуде импульсов 0,8-3,0 Тл индуцируют образование вихревых электрических токов в тканях на глубине

более чем 4-5 см, что обеспечивает возможность воздействовать на глубоко расположенные структуры и оказывать возбуждающее действие на волокна периферических нервов, а также потенцировать ритмические сокращения миофибрилл скелетной мускулатуры, гладких мышц сосудов и внутренних органов [20]. Также при применении ВИМТ отмечается выраженный обезболивающий эффект за счет блокады передачи болевых импульсов по нервным волокнам [173].

Нельзя не отметить и другие терапевтические эффекты ВИМТ: противовоспалительное, противоотечное и трофическое действие [173]. На фоне воздействия этим физическим фактором происходит увеличение скорости обменных процессов, улучшение микроциркуляции, усиление процессов резорбции продуктов распада в очаге воспаления, изменяется дисперсность коллоидов и проницаемость клеточных мембран, что способствует уменьшению воспаления и отека, а также снижению болевого синдрома [185].

Ряд исследований показал, что ВИМТ является эффективным и безопасным методом лечения заболеваний периферической нервной системы, многих заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе посттравматических изменений, сопровождающихся хронической и трудноизлечимой болью, часто плохо поддающейся медикаментозной терапии [133]. Механизмы лечебного действия, в частности, обезболивающий эффект, связывают как с прямым воздействием на периферические нервы, так и с воздействием на центральную нервную систему, где происходит запуск центральных механизмов управления болью [120]. ВИМТ изменяет функциональное состояние нервного волокна, воздействуя на глуболежащие структуры, существенно увеличивает скорость проведения нервного импульса и способствует уменьшению выраженности нарушенных функций, тем самым снижая интенсивность болевого синдрома и потенцируя восстановление поврежденных периферических нервов [53].

В этой связи, наряду с применением лекарственных средств, представляется весьма актуальным использование ВИМТ в программах реабилитации пациентов с ПНИЦ [73].

На основании вышеизложенного, были определены цель и задачи исследования.

Цель исследования: разработать и изучить эффективность и безопасность методики медицинской реабилитации с применением высокоамплитудной импульсной магнитотерапии у пациентов с периферической нейропатией, вызванной приемом цитостатиков по поводу перенесенного онкологического заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить влияние высокоамплитудной импульсной магнитотерапии на качество жизни, клинические проявления и функциональные нарушения, связанные с периферической нейропатией, индуцированной цитостатиками, у пациентов, перенесших онкологическое заболевание.

2. Проанализировать динамику выраженности психоэмоциональных нарушений у пациентов с периферической нейропатией, вызванной приемом цитостатиков, на фоне применения высокоамплитудной импульсной магнитотерапии.

3. Исследовать влияние высокоамплитудной импульсной магнитотерапии на состояние микроциркуляции у пациентов с периферической нейропатией, индуцированной цитостатиками.

4. Изучить влияние применения высокоамплитудной импульсной магнитотерапии у пациентов с периферической нейропатией, индуцированной цитостатиками на нейрофизиологические показатели по данным электронейромиографии.

5. Оценить результаты применения и безопасность разработанной методики с использованием высокоамплитудной импульсной магнитотерапии у пациентов с периферической нейропатией, индуцированной химиотерапией, в отдаленном периоде – через 6 месяцев после завершения реабилитации.

Научная новизна

Впервые установлено, что применение разработанной методики реабилитации с использованием высокоамплитудной импульсной магнитотерапии на фоне стандартной медикаментозной терапии у пациентов с периферической нейропатией, индуцированной приемом цитостатиков, достоверно значимо превосходит по клинической эффективности использование только стандартной медикаментозной терапии за счет более выраженного уменьшения степени тяжести симптомов нейропатии, в частности усталости, боли и бессонницы, а также более существенного улучшения сенсорных, моторных, вегетативных функций и уровня качества жизни.

Доказано, что применение высокоамплитудной импульсной магнитотерапии в комплексе со стандартной медикаментозной терапией у пациентов с периферической нейропатией, вызванной приемом цитостатиков, более эффективно, чем при приеме только медикаментозной терапии, уменьшает выраженность психоэмоциональных нарушений - тревожности и депрессии.

Впервые было изучено влияние высокоамплитудной импульсной магнитотерапии на состояние микроциркуляции верхних и нижних конечностей у пациентов с периферической нейропатией, индуцированной применением цитостатиков, и доказано значительное улучшение микроциркуляции в сосудах конечностей за счет увеличения тонуса изначально дилатированных капилляров верхних конечностей и уменьшения сосудистого спазма в сосудах нижних конечностей.

Продемонстрировано, что комплексное применение высокоамплитудной импульсной магнитотерапии и медикаментозной терапии у данной категории пациентов способствует более значимому повышению скорости проведения нервного импульса и амплитуды ответа по сенсорным и моторным волокнам, чем при применении только медикаментозной терапии.

Впервые на основании анализа показателей качества жизни и нежелательных явлений в отдаленном периоде наблюдения (через 6 месяцев после завершения

курса реабилитации) подтверждена эффективность и безопасность комплексной терапии, сочетающей применение высокоамплитудной импульсной магнитотерапии и стандартного медикаментозного лечения у пациентов с периферической нейропатией, индуцированной применением цитостатиков.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в изучении влияния высокоамплитудного импульсного магнитного поля на проявления периферической нейропатии, вызванной приемом химиопрепаратов у пациентов, перенесших онкологические заболевания. В частности, представляют интерес полученные данные о воздействии высокоамплитудной импульсной магнитотерапии на гемодинамику микрососудов в зоне воздействия, а также о влиянии на функциональные показатели пациентов с периферической нейропатией, индуцированной цитостатиками.

Для практического здравоохранения разработана новая методика высокоамплитудной импульсной магнитотерапии для реабилитации пациентов с периферическими нейропатиями, индуцированными применением цитостатиков, которая доказала свою безопасность и эффективность, в связи с чем, при условии соблюдения критериев отбора и учета общепринятых противопоказаний к применению данного физиотерапевтического метода, рекомендуется для использования в работе реабилитационных центров и специализированных отделений у данной категории пациентов.

Широкое применение в клинической практике специализированных отделений и реабилитационных центров разработанной методики высокоамплитудной импульсной магнитотерапии будет способствовать существенному повышению эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших онкологическое заболевание и имеющих периферическую нейропатию вследствие приема цитостатиков за счет эффективного снижения проявлений нейропатии, улучшения показателей микроциркуляции в сосудах

верхних и нижних конечностей, качества жизни и психоэмоционального состояния пациентов.

Методология и методы исследования

Проводилось рандомизированное проспективное клиническое исследование в амбулаторных условиях в рамках темы НИР государственного задания «Разработка инновационной технологии и научное обоснование применения комплексной программы реабилитации онкологических больных с периферической нейропатией, индуцированной химиотерапией», № НИОКТР 121040100062-3. Были обследованы, прошли лечение и наблюдение в течение 6 месяцев 90 онкологических пациентов (77 женщин и 13 мужчин) с периферической нейропатией, индуцированной применением цитостатиков. Все пациенты получали потенциально нейротоксичную химиотерапию (производные платины, таксаны или алкалоиды барвинка) в рамках лечения рака в период как минимум четырех недель и более до включения в исследование.

Проведение данного клинического исследования было одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Для изучения эффективности разработанной методики реабилитации с применением высокоамплитудной импульсной магнитотерапии использовали объективные и достоверные методы исследования: лазерную доплеровскую флоуметрию, электронейромиографию, специфичный для периферической нейропатии опросник EORTC QLQ-CIPN20, информативные шкалы оценки тревожности, депрессии и качества жизни. Во время курса реабилитации и в течение последующих 6 месяцев наблюдения строго оценивали частоту и выраженность нежелательных явлений, которые могли быть связаны с применением высокоамплитудной импульсной магнитотерапии у онкологических пациентов. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Office Excel 2016.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение методики высокоамплитудной импульсной магнитотерапии курсом из 10 процедур длительностью по 14 минут каждая у онкологических пациентов с периферической нейропатией, индуцированной приемом цитостатиков, повышает эффективность стандартной медикаментозной терапии за счет уменьшения симптомов нейропатии и психоэмоциональных нарушений, улучшения показателей качества жизни и микроциркуляции в сосудах верхних и нижних конечностей.

2. У пациентов с периферической нейропатией, индуцированной применением цитостатиков, проведение курса медицинской реабилитации с применением высокоамплитудной импульсной магнитотерапии безопасно и способствует улучшению показателей качества жизни в течение 6 месяцев после завершения курса реабилитации.

Степень достоверности и апробация работы

Высокая степень достоверности результатов проведенного исследования достигается за счет репрезентативного подбора пациентов с периферической нейропатией (90 человек), применения современных, объективных и информативных методов диагностики, корректной статистической обработки и анализа данных, полученных по результатам проведенного исследования. Выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, полностью основаны на результатах собственных исследований.

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 8 июля 2025 года на заседании Научно-методического совета по проблемам медицинской реабилитации, восстановительной медицины, лечебной физкультуры и спортивной медицины, курортологии и физиотерапии ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на

всероссийских конференциях и конгрессах, в том числе с международным участием: X Международном конгрессе «Санаторно-курортное лечение», г. Москва, 30 мая 2024 г.; Всероссийском форуме «Здравница-2023», г. Хабаровск, 30 мая-2 июня 2024 г.; Всероссийском форуме «Здравница-2024», г. Ярославль, 9-13 июня 2024 г.; VI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные аспекты медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения», г. Москва, 26 апреля 2024 г.; XVII Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2025», г. Москва, 9 июня 2025 г.; XI Международном конгрессе «Санаторно-курортное лечение», г. Москва, 30 мая 2025 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование посвящено разработке и научному обоснованию новой методики реабилитации онкологических пациентов с периферической нейропатией, индуцированной приемом цитостатиков, с применением высокоамплитудной импульсной магнитотерапии в комплексе со стандартной медикаментозной терапией, что соответствует паспорту специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация в части п. 2 «Изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов и медико-социальных технологий в целях персонализированного подхода при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний, медицинской реабилитации пациентов, индивидуальных программ реабилитации и абилитации инвалидов».

Личное участие автора в получении результатов

Соискатель лично участвовал в планировании и выполнении всех этапов работы: самостоятельно провел поиск и анализ литературных источников по теме диссертации в российских и зарубежных научных базах данных, вместе с научным руководителем разработал идею исследования и определил его цель и задачи, а также комплексный метод реабилитации, эффективность которого исследовалась в диссертационной работе.

Автор самостоятельно осуществлял набор пациентов в исследуемые группы, изучал медицинскую документацию, самостоятельно проводил опрос, клинический осмотр, анкетирование, лазерную доплеровскую флоуметрию, лечение пациентов, формировал статистическую базу данных и осуществлял статистическую обработку материала. Автор лично проводил анализ полученных результатов, формулировал выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту, а также подготовил текст статей по теме диссертационного исследования.

Внедрение результатов работы в клиническую практику

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику Научно-клинического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России (г. Москва, ул. Новый Арбат 32) и Научно-клинического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва, Алтуфьевское шоссе, дом 37 «А», строение 1).

Материалы диссертационной работы также внедрены в образовательный процесс кафедры восстановительной медицины, физической терапии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура работы

Диссертационная работа содержит 138 страниц печатного текста и включает в себя оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 7 таблицами. Список литературы включает 226 источников (34 - отечественные, 192 – зарубежные).

ГЛАВА 1. ЛЕЧЕНИЕ И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ НЕЙРОПАТИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ ПРИЕМОМ ЦИТОСТАТИКОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология периферических нейропатий, вызванных применением цитостатиков, у онкологических пациентов

Рак является серьезной проблемой современного мирового здравоохранения, по статистике отставая по частоте летальных исходов только от болезней сердца: в 2020 году от него умерло около 600 000 тысяч человек [178]. Согласно последним данным, ежегодно регистрируется около 18,1 миллиона новых случаев онкологических заболеваний [56]. В 2020 году, по информации ВОЗ, во всем мире диагностировано порядка 19,3 млн новых случаев рака, а количество летальных исходов от злокачественных опухолей достигло 9,9 млн человек [200, 12].

Наиболее часто встречаемым онкологическим заболеванием у женщин является рак молочной железы (РМЖ) и рак шейки матки, у мужчин - рак простаты и легкого [200]. В 2021 году в России было зарегистрировано 580 415 новых случаев злокачественных новообразований, при этом гендерное распределение показало преобладание женщин (54,3%) над мужчинами (45,7%). Летальные исходы от онкопатологии составили 278 992 случая, с обратным гендерным соотношением - среди умерших 53,6% приходилось на мужчин и 46,4% на женщин. Анализ заболеваемости по локализациям выявил характерные различия: у мужчин наиболее распространенными оказались опухоли легкого (16,4%), предстательной железы (15,1%), кожи (9,8%), желудка и колоректальной зоны (по 7,0% каждая), тогда как у женщин преобладали новообразования молочной железы (22,1%), кожи (13,4%), тела матки (8,1%), колоректальной зоны (7,2%) и шейки матки (4,9%) [18].

Показатели частоты онкологических заболеваний демонстрируют прямую

корреляцию с возрастом, чем старше человек, тем более высоки риски появления онкологического заболевания. Данные за период с 2016 по 2020 год, полученные из Национального института рака США, по показателям заболеваемости всеми видами рака, указывают на риск примерно в 3,75 раза выше у людей старше 65 лет по сравнению с более молодой популяцией [160]. Самый высокий показатель смертности от онкологических заболеваний среди женщин демонстрирует РМЖ, затем рак шейки матки и на 3 месте размещается рак легкого. Среди мужчин статистика выглядит несколько иначе: на первом месте рак легкого, далее располагается рак простаты, затем печени [200]. Помимо возраста, существует большое количество дополнительных факторов риска онкологических заболеваний, так, курение способно потенцировать образование 13 видов рака [202], воздействие радиации, а именно ионизирующее излучение, способно вызвать рак щитовидной железы, лейкемию, РМЖ [54] и ультрафиолетовое излучение, провоцирующее образование меланомы и других видов рака кожи [94]. Также из наиболее распространенных факторов риска образования рака можно выделить инфекционные заболевания, в частности онкогенные штаммы вируса папилломы человека, вирус Эпштейн-Барра, вирусные гепатиты В и С, *Helicobacter pylori* [85] и употребление алкоголя [87].

Применение химиотерапевтических (ХТ) препаратов у пациентов с различными онкологическими заболеваниями, наряду с другими методами, образует базисную терапию рака, являясь наиболее распространенным и часто встречаемым вариантом лечения. Чаще всего препаратами выбора при лечении злокачественных новообразований являются производные платины, таксаны, алкалоиды барвинка, ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты [30]. Однако использование данной группы препаратов осложняется большим количеством серьезных побочных эффектов, часто вынуждающих откладывать повторные курсы терапии или отказываться от нее вовсе [219]. Одним из специфических осложнений ХТ является нейротоксичность [217, 45]. Оказывая нейротоксическое действие, химиопрепараты провоцируют появление периферической полинейропатии, часто приводящей к инвалидизации пациента

[90, 190]. Частота проявления периферической полинейропатии после начала применения нейротоксичной ХТ составляет в среднем 68,1%, зачастую эти нарушения сохраняются в течение 6 месяцев и более после окончания курса [180]. Например, в среднем, она выявляется у 60% - спустя 3 месяца, и сохраняется у 30% пациентов через полгода [26]. Согласно другим данным, частота встречаемости нейропатии у таких пациентов может достигать 90%, в зависимости от типа онкологического заболевания и конкретного применяемого ХТ препарата, а также ряда других факторов [180]. Так, например, согласно данным, частота ПНИЦ среди больных раком яичников на фоне ХТ составляет от 30% до 70% [114, 113].

Проводя оценку рисков, стоит отметить, что препараты, такие как таксаны, производные платины, алкалоиды барвинка, талидомид и бортезомиб, обладают высокой вероятностью развития ПНИЦ. В то же время, для других средств, включая циклофосфамид и метотрексат, риск существенно ниже, и в научных источниках зафиксированы лишь единичные случаи таких осложнений. Во-вторых, значимую роль играет способ введения препарата: метотрексат редко вызывает неврологическую токсичность, за исключением интратекального применения [58]. В свою очередь, подкожное введение бортезомиба снижает его нейротоксичность [158]. Остается также вопрос, была ли доза препарата, полученная пациентом, достаточной для возникновения ПНИЦ [190].

Анализируя принципы выбора химиопрепаратов при лечении онкологических заболеваний, обращает на себя внимание современный подход к терапии РМЖ — самого распространенного вида рака в мире [122]. Основу лечения РМЖ составляет циторедуцирующая ХТ, которая может быть адъювантной или неоадъювантной. Эти подходы различаются по целям, времени применения и клиническим ситуациям. Адъювантная ХТ проводится после хирургического удаления опухоли и направлена на уничтожение оставшихся опухолевых клеток на границе резекции, а также на борьбу с возможными микрометастазами, которые могли распространиться из первичного очага. Это позволяет снизить риск рецидива и улучшить долгосрочные результаты лечения. Неоадъювантная (первичная, индукционная) ХТ применяется при неоперабельных формах РМЖ. Её основная

задача — уменьшить размер опухоли, чтобы сделать её операбельной или повысить шансы на органосохраняющее лечение. После неоадьювантной терапии обычно проводят хирургическое вмешательство и/или лучевую терапию. В настоящее время ХТ при РМЖ основана на комбинации препаратов различных групп: алкилирующие цитостатики (например, циклофосфамид), антрациклины (доксорубин, эпирубин, митоксантрон), антиметаболиты (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, метотрексат) [29]. Базовыми схемами лечения РМЖ являются схема FAC (Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamide), включающая в себя 3 препарата: 5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид; и схема AC, включающая два препарата: доксорубин (Адриамицин), циклофосфамид [144]. При необходимости в схемы лечения добавляют: винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, навельбин), таксаны (паклитаксел, доцетаксел), препараты платины (цисплатин, карбоплатин). Неоадьювантная ХТ имеет важное преимущество: она позволяет оценить чувствительность опухоли к лечению. Если опухоль недостаточно реагирует на терапию, схему можно скорректировать до проведения основного лечения (операции или лучевой терапии). Это делает неоадьювантный подход особенно ценным для персонализированного лечения пациентов с РМЖ [29, 24].

К сожалению, в настоящее время не существует доказанных методов профилактики или лечения ПНИЦ, которые обладали бы однозначно подтвержденной эффективностью [40]. На сегодняшний день основная стратегия лечения ПНИЦ заключается в снижении дозы или полном прекращении приема препарата, спровоцировавшего развитие заболевания, а также в симптоматической терапии. Национальный институт рака США (NCI) поддержал проведение 15 клинических исследований, направленных на изучение как профилактических подходов (включая использование альфа-липоевой кислоты, внутривенного введения кальция и магния, витамина E, ацетил-L-карнитина (ALC) и глутатиона), так и методов симптоматического лечения ПНИЦ (таких, как применение нортриптилина, габапентина, ламотриджина, амифостина, местных препаратов на основе amitriptilina и кетамина, а также комбинации баклофена, amitriptilina

и кетамина или дулоксетина) [147]. Однако из всех изученных вариантов только дулоксетин продемонстрировал относительную эффективность в уменьшении невропатической боли у пациентов с установленной ПНИЦ [187].

ПНИЦ, значительно увеличивает ежегодные расходы на здравоохранение [169]. Изучая экономическое бремя, связанное с ПНИЦ у пациентов с множественной миеломой, получавших лечение в реальной клинической практике в США, проводилось исследование, которое основано на анализе данных административных медицинских записей (базы данных MarketScan®) за период с 2006 по 2017 год. Из 11 851 пациента с множественной миеломой у 15,5% была диагностирована периферическая нейропатия после начала лечения, таким образом частота ПНИЦ составила 9,1 случая на 100 человеко-лет. Пациенты с ПНИЦ имели значительно более высокие затраты на лечение по сравнению с пациентами, не страдающими от нейропатии. Средние дополнительные затраты на пациента в месяц составили \$1509 для пациентов с ПНИЦ, а суммарные затраты за 2 года наблюдения были на \$36 216 выше для пациентов с периферической нейропатией, чем для пациентов без нее [189].

Пациенты, у которых развивается ПНИЦ, независимо от возраста — как молодые, так и пожилые, сталкиваются с ограничениями в повседневной жизни [190]. До 42% пациентов, получавших ХТ на основе таксанов и препаратов платины, продолжают испытывать симптомы ПНИЦ даже спустя два года после начала лечения [50, 126]. Для таких пациентов также крайне важны эффективные стратегии, которые помогут снизить интенсивность симптомов и улучшить качество их жизни [220].

1.2 Современное представление об этиопатогенезе периферической нейропатии, вызванной применением цитостатических препаратов

Патогенез ПНИЦ представляет собой сложный многоуровневый процесс, включающий комплекс взаимосвязанных патологических механизмов. Ключевым звеном развития нейротоксичности является способность цитостатиков проникать

в нервные клетки через специфические мембранные транспортеры, что запускает каскад повреждающих реакций. Внутринейрональное накопление ХТ агентов приводит к митохондриальной дисфункции с последующим оксидативным стрессом, а также вызывает дестабилизацию микротрубочек, что критически нарушает аксональный транспорт и, в конечном итоге, провоцирует аксональную дегенерацию [48].

Особую роль в патогенезе играет избирательное повреждение сенсорных нейронов дорсальных корешковых ганглиев (DRG), сопровождающееся функциональными изменениями в ноцицептивных волокнах типа А δ и С. Эти нарушения потенцируются нейровоспалительными процессами, характеризующимися избыточной продукцией провоспалительных цитокинов. Дополнительными патогенетическими факторами выступают: модификация ионной проводимости мембран нейронов и угнетение нейротрофических факторов роста, что в совокупности приводит к стойким функциональным и структурным изменениям в периферической нервной системе [44].

Важным патогенетическим звеном развития ПНИЦ является формирование патологической гипервозбудимости нейронов, что обусловлено комплексными нарушениями в функционировании ионных каналов. Данный процесс реализуется через изменение экспрессии и функциональной активности потенциал-зависимых каналов (включая натриевые Nav⁺, калиевые Kv⁺ и кальциевые Cav²⁺ каналы), а также каналов переходного рецепторного потенциала - TRP-каналов. Эти молекулярные изменения приводят к существенным сдвигам в электрофизиологических свойствах нейрональных мембран, что клинически проявляется развитием спонтанной эктопической активности, нарушением нормального проведения нервных импульсов и формированием патологической болевой чувствительности, характерной для ПНИЦ. Особое значение в этом процессе принадлежит каналам переходного рецепторного потенциала, которые играют ключевую роль в механизмах ноцицепции и терморцепции [174]. Нарушение регуляции ионных каналов рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов, обуславливающих появление парестезий и

болевого синдрома у пациентов с ПНИЦ [33].

Согласно современным концепциям, одним из конкретных механизмов повреждающего действия при ПНИЦ является Валлеровская дегенерация. Данная дегенерация представляет из себя запрограммированный процесс разрушения аксона, заключающийся в ряде последовательных реакций [68]. После появления начального триггера - повреждения (например, при токсическом воздействии ХТ [209]), происходит прерывание поступления критически важных белков из тела нейрона (сомы) в аксон. Ключевой фермент NMNAT2, необходимый для поддержания аксона, быстро деградирует из-за своего короткого времени жизни [92]. Его недостаток запускает каскад дегенерации. В отсутствие NMNAT2 в аксоне накапливается его предшественник — NMN (никотинамидмононуклеотид), который действует как сигнал опасности [75]. NMN связывается с белком SARM1, активируя его NAD⁺-гидролазную активность. SARM1 начинает разрушать NAD⁺ — жизненно важную молекулу для энергетического метаболизма и защиты аксона. Резкое падение уровня NAD⁺ нарушает производство АТФ и работу кальциевых каналов, что приводит к дисфункции митохондрий, неконтролируемому притоку кальция в аксон и активации протеаз, разрушающих цитоскелет [88]. Далее аксон теряет структурную целостность, распадаясь на фрагменты [68], которые затем, как было продемонстрировано в эксперименте у дрозофилы, удаляются глиальными клетками [143].

Что касается изученных частных случаев, таксаны (паклитаксел) и винкаалкалоиды (винкристин) нарушают структуру микротрубочек, что приводит к расстройству аксонального транспорта и накоплению поврежденных органелл, особенно митохондрий. Это сопровождается усиленным образованием активных форм кислорода и развитием окислительного стресса, который дополнительно усугубляется платиновыми препаратами (цисплатин, оксиплатин). Последние также накапливаются в дорсальных корешковых ганглиях, вызывая повреждение ДНК и апоптоз сенсорных нейронов [167]. Также паклитаксел приводит к повышению экспрессии потенциал-зависимых кальциевых каналов типа Cav3.2 и натриевых каналов. Вклад окислительного стресса и нарушений работы

митохондрий в механизмы развития ПНИЦ находит убедительное подтверждение и в современных отечественных исследованиях [31]. В то же время оксалиплатин вызывает инактивацию натриевых каналов, что компенсаторно сопровождается усиленной экспрессией транзиторных рецепторных потенциалов и потенциал-зависимых калиевых каналов в нейронах [47, 39]. Более подробно механизм нейротоксичности, характерный для препаратов группы таксанов, выглядит следующим образом: они подавляют активацию глиальных клеток и вызывают деструкцию микротрубочек митотического веретена, что приводит к нарушению аксонального транспорта. Эти изменения в конечном итоге вызывают прогрессирующую дегенерацию нейронов, причём наиболее уязвимыми оказываются сенсорные нейроны, обладающие наиболее длинными аксональными отростками [19]. Паклитаксел приводит к повышению экспрессии потенциал-зависимых кальциевых каналов типа Cav3.2 и натриевых каналов.

Современные данные подтверждают важную роль и нейровоспалительных процессов в патогенезе ПНИЦ. Доклинические исследования выявили комплекс характерных биохимических изменений, свидетельствующих о развитии воспалительного ответа при данном осложнении. Согласно современным представлениям, повреждение нейронов при ПНИЦ происходит через механизмы, связанные с DAMP (damage-associated molecular patterns) - молекулами, высвобождающимися при клеточном повреждении и запускающими каскад иммуноопосредованных реакций. Этот процесс включает активацию врожденного иммунитета, рекрутирование иммунных клеток в нервную ткань и высвобождение провоспалительных медиаторов, что в совокупности приводит к структурным и функциональным нарушениям периферических нервов [60].

В одном эксперименте, методом RT-PCR исследовали экспрессию мРНК фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и Интерлейкин 6 (IL-6) в люмбарных дорсальных ганглиях мышей C57BL/6j с паклитаксел-индуцированной полинейропатией. Четыре инъекции паклитаксела (2 мг/кг, суммарно 8 мг/кг) вызвали механическую аллодинию и гиподинамию, но не повлияли на уровень мРНК TNF- α и IL-6. Это позволяет предположить, что данные цитокины важны для

запуска, но не для поддержания ПНИЦ [12].

Актуальные данные свидетельствуют о том, что этиопатогенез ПНИЦ обусловлен множеством факторов. Это состояние возникает в результате совокупного воздействия прямого повреждения нервных клеток, окислительного стресса, нейровоспаления и нарушений работы ионных каналов, что в конечном итоге приводит к хроническому болевому синдрому и характерным нарушениям чувствительности по типу "перчаток и носков". В настоящее время отсутствуют узконаправленные методы лечения, что делает актуальной разработку таргетной терапии, воздействующей на основные патогенетические механизмы. Дополнительную сложность представляет разнородность клинических проявлений, поскольку разные группы химиопрепаратов могут вызывать симптомы различной интенсивности, задействуя разные (или комбинации) молекулярные пути повреждения нервной ткани.

1.3 Клиническая картина, функциональные последствия и методы диагностики периферической нейропатии, вызванной цитостатической терапией, у пациентов с онкологическими заболеваниями

Периферическая нейропатия представляет собой группу расстройств, возникающих вследствие повреждения периферических нервов, которые выполняют ключевую функцию передачи сенсорной и двигательной информации между центральной нервной системой и конечностями. Повреждение этих нервов может приводить к разнообразным клиническим проявлениям, включая как сенсорные, так и двигательные нарушения [52, 57, 155].

Сенсорные симптомы периферической нейропатии часто включают парестезии — неприятные ощущения, такие как жжение, покалывание или «мурашки». Кроме того, могут наблюдаться смешанные нарушения чувствительности, такие как гиперпатия и гипестезия. Гиперпатия характеризуется повышенной чувствительностью к стимулам, при которой даже легкое прикосновение может вызывать боль (явление, известное как аллодиния). В то же

время гипестезия проявляется снижением чувствительности, что пациенты часто описывают как онемение или «ватность» в пораженных участках [52, 198, 74]. В основном для ПНИЦ характера манифестация в виде хронической полинейропатии, преимущественно сенсорной, которая проявляется после достижения кумулятивной дозы препарата, кроме острых полинейропатий на фоне приема оксалиплатина и паклитаксела [116].

Двигательные симптомы, хотя и встречаются реже, могут включать мышечную слабость, атрофию мышц и снижение сухожильных рефлексов. Эти проявления связаны с повреждением моторных волокон периферических нервов, что приводит к нарушению передачи сигналов от центральной нервной системы к мышцам [52, 198, 74].

Когда периферическая нейропатия развивается как осложнение ХТ лечения, ее называют ПНИЦ [64, 74]. ПНИЦ является одним из наиболее распространенных побочных эффектов противоопухолевой терапии, который значительно ухудшает качество жизни пациентов. Для ПНИЦ характерно преимущественно сенсорное поражение, которое проявляется в симметричном распределении по типу «перчаток и чулок». Это означает, что симптомы начинаются с дистальных отделов конечностей — пальцев рук и ног — и постепенно распространяются проксимально, захватывая кисти, стопы, а в тяжелых случаях — предплечья и голени [74]. Впрочем, часто ПНИЦ не ограничивается конечностями и проявляется такими специфичными симптомами как повышенная чувствительность при глотании холодной воды и пищи, стойкие дискомфортные ощущения в горле или мышечные спазмы [164].

Несмотря на высокую распространенность нейропатии у пациентов, получавших ХТ, на сегодняшний день не существует единого «золотого стандарта» для ее оценки, что делает диагностику и мониторинг ПНИЦ сложной задачей [208, 184, 156, 151]. Современные стандартизированные клинические методы часто оказываются недостаточно чувствительными для выявления субклинического поражения нервов и двигательных нарушений при данном виде нейропатии [35].

Для оценки тяжести и прогрессирования ПНИЦ используются различные

инструменты, которые условно можно разделить на две группы: основанные на объективной опытной врачебной оценке и на субъективном восприятии пациента. Среди инструментов, опирающихся на врачебное заключение, наиболее широко применяются “Общие терминологические критерии неблагоприятных событий” (the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events/ NCI-CTCAE v5.0), которые позволяют классифицировать симптомы ПНИЦ по степени тяжести, а также клиническая шкала общей нейропатии (Total Neuropathy Score, TNS), которая считается одним из наиболее комплексных методов, включающих оценку сенсорных, моторных и вегетативных симптомов, а также данных электрофизиологических исследований [224].

С другой стороны, для учета субъективного опыта пациента и оценки влияния ПНИЦ на качество жизни используются специализированные опросники, такие как EORTC QLQ-CIPN20 [171], которые также охватывают сенсорные, моторные и вегетативные аспекты нейропатии. Ряд публикаций предоставляют данные, полученные эмпирическим путем, подтверждающие хороший уровень внутренней согласованности, стабильности, надежности, чувствительности, валидности (содержательная, структурная, конвергентная, параллельная и контрастная группа) и отзывчивости опросника QLQ-CIPN20 [188, 125]. Другим важным инструментом является опросник FACT-GOG NTX, разработанный для оценки нейротоксичности, вызванной ХТ, и включающий вопросы о физическом и эмоциональном состоянии пациента [166]. Также широко применяются опросник нейропатии пациента (Patient Neurotoxicity Questionnaire, PNQ) [211, 139] и опросник нейротоксичности, вызванной ХТ (Chemotherapy-Induced Neurotoxicity Questionnaire, CINQ), которые позволяют пациентам самостоятельно оценить тяжесть своих симптомов и их влияние на повседневную жизнь [79].

В современных исследованиях в качестве перспективного раннего биомаркера нейротоксичности изучается уровень легких цепей нейрофиламентов в плазме крови [25]. Доклинические эксперименты на животных моделях продемонстрировали достоверное повышение сывороточного уровня нейрофиламентов при развитии винкристин-индуцированной аксонопатии у крыс

[152].

Диагностика ПНИЦ начинается с тщательного сбора анамнеза, в ходе которого врач должен уточнить тип рака, его стадию, режим ХТ, включая используемые препараты, их дозировку и продолжительность лечения, а также наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска, таких как сахарный диабет, дефицит витаминов группы В или злоупотребление алкоголем, которые могут усугубить течение ПНИЦ. Пациенты с ПНИЦ чаще всего предъявляют жалобы на сенсорные нарушения, такие как онемение, покалывание, жжение или стреляющая боль, которые обычно носят симметричный характер и локализуются в дистальных отделах конечностей по типу «чулок и перчаток» [196, 220]. В некоторых случаях могут наблюдаться такие явления, как тепловая аллодиния, при которой воздействие тепла вызывает боль, или гипералгезия, характеризующаяся повышенной чувствительностью к болевым стимулам [46].

Тщательный сбор анамнеза представляет собой один из ключевых базовых этапов в диагностике поражений периферической нервной системы, особенно у пациентов, получающих нейротоксическую терапию. Особое внимание следует уделить детальному анализу неврологического статуса пациента в период, предшествующий назначению потенциально нейротоксичных препаратов. Это позволяет установить исходное состояние периферической нервной системы и выявить возможные донозологические признаки ее поражения, а также факторы риска ПНИЦ [105, 201].

Не менее важным является проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями периферических нервов, которые могут имитировать лекарственную нейропатию. В первую очередь необходимо исключить компрессионно-ишемические поражения (радикулопатии различного генеза), метаболические нарушения (диабетическую нейропатию), а также наследственные заболевания (такие как болезнь Шарко-Мари-Тута). Особую сложность представляет дифференциация между токсической и паранеопластической нейропатией у онкологических пациентов. При сборе анамнеза следует обращать внимание на наличие сопутствующих факторов, которые могут потенцировать

нейротоксическое действие препаратов или самостоятельно вызывать поражение нервной системы. К ним относятся эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипотиреоз), дефицитные состояния (недостаток витаминов группы В), хронические интоксикации (алкогольная, профессиональные вредности), а также перенесенные травмы или хирургические вмешательства, которые могли привести к повреждению периферических нервов [91]. Интересным представляется наблюдение о том, что наличие аутоиммунного заболевания в анамнезе связано со снижением риска ПНИЦ [103].

Уже при прицельном подозрении на развитие ПНИЦ диагностический алгоритм включает дальнейшую комплексную оценку анамнестических данных и тщательный анализ клинических проявлений. Первостепенное значение приобретает детализация неврологической симптоматики, включая характер (сенсорные, моторные или вегетативные нарушения), локализацию (дистальный или проксимальный тип распределения) и динамику развития симптомов. Особое внимание уделяется временной взаимосвязи между появлением неврологических жалоб и курсами ХТ, а также возможной корреляции с дозировками цитостатиков [102]

При физикальном обследовании врачи обращают внимание на признаки снижения глубоких сухожильных рефлексов, нарушения вибрационной чувствительности и проприоцепции, что может приводить к сенсорной атаксии, неуклюжести и нарушению равновесия. У пациентов также могут наблюдаться слабость и атрофия мышц, особенно кистей и стоп, что проявляется трудностями при выполнении мелких движений, таких как застегивание пуговиц или письмо, а также падением стопы, при котором стопа свисает и волочится при ходьбе. В тяжелых случаях ПНИЦ может приводить к значительному нарушению походки, шаткости и частым падениям, что существенно ограничивает повседневную активность пациента [60]. Наиболее уязвимыми для токсического воздействия препаратов оказываются самые длинные периферические аксоны. Поэтому сенсорные нарушения обычно сначала возникают в нижних конечностях, а затем распространяются на верхние, начинаясь с пальцев ног и кистей по дистальному

симметричному типу, что напоминает распределение "носки и перчатки". Примерно у 68% пациентов симптомы наблюдаются одновременно в верхних и нижних конечностях, хотя в некоторых случаях поражение может ограничиваться только стопами [153].

Особенности клинической картины ПНИЦ во многом зависят от типа ХТ препарата. Например, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, часто вызывают сенсомоторную нейропатию, которая может прогрессировать до нарушения чувствительности к вибрации и проприоцепции, что приводит к сенсорной атаксии, неуклюжести и нарушению равновесия [205]. Также применение некоторых таксанов (доцетаксел, паклитаксел) в ХТ ассоциировано с развитием артралгий и/или миалгий. Согласно клиническим данным, эти побочные реакции возникают более чем у половины пациентов (около 52% случаев). В настоящее время возможности фармакологической профилактики и терапии указанных болевых синдромов, индуцированных таксанами, остаются ограниченными [11]. Винкристин, с другой стороны, может вызывать моторную нейропатию, а также вегетативную нейропатию, которая проявляется ортостатической гипотензией, запорами и сексуальной дисфункцией [210, 145, 146]. Ингибиторы протеасомы, такие как бортезомиб, также могут вызывать вегетативную нейропатию, хотя это состояние встречается относительно редко. Платиновые препараты, такие как цисплатин и оксалиплатин, чаще всего ассоциируются с сенсорной нейропатией, которая может прогрессировать до тяжелых форм и значительно ухудшать качество жизни пациента [119].

Для подтверждения диагноза ПНИЦ и исключения других причин нейропатии, таких как радикулопатия или плексопатия, вызванная облучением, могут быть использованы дополнительные методы исследования, включая электронейромиографию и исследование нервной проводимости. Эти методы позволяют оценить степень повреждения нервов и уточнить локализацию поражения. Лабораторные тесты, такие как определение уровня глюкозы, витаминов группы В и электролитов, также могут быть полезны для исключения других возможных причин нейропатии [224]. Биопсия кожи, несмотря на

отсутствие статуса рутинного метода диагностики, может применяться для верификации диагноза у больных с нейропатической болью при отсутствии патологических изменений по данным других методов исследования. Наибольшую клиническую значимость методика приобретает при диагностике поражений мелких нервных волокон, в том числе при ПНИЦ, в таких случаях гистологическое исследование позволяет выявить характерные морфологические изменения, которые не определяются при электрофизиологических исследованиях. Кроме того, кожная биопсия может быть включена в комплекс диагностического мониторинга для динамического наблюдения за пациентами с установленной периферической нейропатией [129].

1.4 Современный подход к медикаментозному лечению периферической нейропатии, индуцированной цитостатиками

В современной медицине пока отсутствуют надежные и однозначно эффективные методы терапии ПНИЦ [57, 137]. Также, согласно руководствам ASCO (Американское общество клинической онкологии) и ESMO (Европейское общество медицинской онкологии), в настоящее время нет рекомендованных или доказано эффективных методов профилактики ПНИЦ [137, 117]. Таким образом, лекарственная терапия подбирается сугубо индивидуально, с целью коррекции симптомов ПНИЦ и не имеет профилактического характера [5]. В частности, сложность в профилактике и лечении ПНИЦ заключается в том, что ее развитие связано с разными патофизиологическими механизмами, которые зависят от конкретного ХТ агента [193]. При слабо выраженном болевом синдроме имеет место назначение витаминов группы В, при умеренной боли выглядит целесообразным присоединение противосудорожного препарата (габапентин) и препаратов с антиоксидантным действием (околипсен), при выраженном болевом синдроме рекомендуется добавление антидепрессантов и антиконвульсантов, ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина с длительностью приема более 2 недель [3].

С точки зрения терапии, одним из немногих препаратов с подтвержденной эффективностью в борьбе с ПНИЦ остается дулоксетин [137, 117]. Клинические исследования показали, что он умеренно уменьшает болевые симптомы пациентов с ПНИЦ, однако его эффективность остается ограниченной в связи с тем, что наибольший эффект проявляется при лечении нейропатии, ассоциированной с платиносодержащими препаратами. Наилучший эффект в коррекции боли достигается при применении дулоксетина на протяжении 5 и более недель [187]. Также дулоксетин оказался не очень эффективным при лечении таких симптомов как онемение, парестезии, чувствительность к холоду и существенно не влиял на показатели скорости нервной проводимости [37]. Клиническая эффективность дулоксетина в терапии ПНИЦ, доказанная в ходе исследований, послужила основанием для внесения данного препарата в рекомендации ESMO по купированию нейропатической боли при ПНИЦ [34].

Ингибиторы обратного захвата серотонина продемонстрировали определенную эффективность в терапии ПНИЦ [150]. Венлафаксин — антидепрессант второго поколения из группы трициклических соединений — подавляет обратный захват серотонина и норадреналина [74]. Препарат способствует уменьшению моторных, сенсорных нарушений и уменьшению нейропатической боли у пациентов с ПНИЦ. Однако его действие оказалось менее выраженным по сравнению с дулоксетином [83]. Венлафаксин показал эффективность в купировании острой нейротоксичности и улучшении функционального состояния у больных с нейропатией, вызванной оксалиплатином. Тем не менее, он не смог предотвратить такие побочные эффекты, как дискомфорт в горле и затруднения при глотании холодных жидкостей, связанные с применением оксалиплатина [226]. Кроме того, долгосрочные наблюдения опровергли первоначальное предположение о том, что венлафаксин может быть эффективен как средство профилактики ПНИЦ [83].

Амитриптилин — еще один трициклический антидепрессант, используемый при ПНИЦ [118]. Некоторые исследования показывают, что системное применение амитриптилина не приводит к значительному облегчению симптомов ПНИЦ,

включая покалывание, онемение, сенсорные нарушения и боль [123]. Однако другие работы свидетельствуют, что местное нанесение amitriptyline (как в монотерапии, так и в комбинации с баклофеном и кетамином) может эффективно снижать нейропатическую боль, вызванную алкалоидами барвинка, оксалиплатином, цисплатином, таксанами, талидомидом и другими нейротоксичными препаратами [89].

Ни один из вышеуказанных трициклических антидепрессантов не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения ПНИЦ, для них не установлены стандартные дозировки, кроме того, они обладают более выраженными побочными эффектами по сравнению с дулоксетином [137].

Препараты, модулирующие ионные каналы (такие как лидокаин, габапентин и прегабалин), в ряде исследований продемонстрировали ограниченную эффективность в уменьшении проявлений ПНИЦ [69]. Лидокаин, помимо антиаритмического действия, неселективно блокирует натриевые, калиевые и кальциевые каналы [98]. При внутривенном введении он способствовал снижению болевого синдрома, причем эффект сохранялся в среднем до 23 дней [212]. В отдельных случаях с помощью инфузионной терапии лидокаином достигалось полное купирование нейропатических симптомов [165]. В одном из исследований инфузия лидокаина показала сопоставимую с дулоксетином эффективность в уменьшении частоты и выраженности периферической нейропатии, индуцированной таксанами [36].

Габапентин и прегабалин, относящиеся к классу противосудорожных препаратов, оказывают терапевтическое действие за счет блокирования пресинаптических вольтаж-зависимых кальциевых каналов, что способствует снижению возбудимости нейронов [109]. Однако клинические исследования их эффективности при ПНИЦ демонстрируют противоречивые результаты. В ходе шестинедельного курса, габапентин не показал значимого улучшения симптоматики, ассоциируемой с ПНИЦ [170]. Более того, в другом исследовании было установлено, что применение габапентина в дозировке 20 мг/кг/сутки

приводило к усилению болевого синдрома по оценочным шкалам и повышало потребность в опиоидных анальгетиках у детей с винкристин-индуцированной нейропатией [43]. Что касается прегабалина, то его назначение в дозе 75 мг дважды в сутки выявило лишь ограниченную эффективность - наблюдалась тенденция к уменьшению онемения, но без существенного влияния на другие проявления нейропатии, вызванной паклитакселом. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейших масштабных исследований для определения точного места этих препаратов в терапии ПНИЦ [170, 182].

Метформин (Пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов), обычно применяемый для терапии диабета, обладает противовоспалительными свойствами, подавляя секрецию IL-6 и TNF- α в эндотелиальных клетках, что приводит к уменьшению фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы [109]. Кроме того, он активирует аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу, которая способна ингибировать сигнальный путь mTOR, блокируя тем самым ноцицепцию [206]. В одном из исследований метформин комбинировали с цисплатином и паклитакселом — препаратами, известными своей способностью вызывать механическую аллодинию. Одна группа получала метформин вместе с цисплатином, а другая — с паклитакселом [108, 148]. Также в рамках рандомизированного контролируемого исследования пациентам с колоректальным раком, получавшим оксалиплатин по схеме FOLFOX-4, назначали метформин в дозировке 500 мг трижды в день. Было установлено, что метформин снижает риск развития хронической периферической сенсорной нейропатии, индуцированной оксалиплатином [82].

Миноциклин – антибиотик, подавляющий выработку провоспалительных цитокинов в моноцитах и микроглии, что уменьшает чувствительность к механическим раздражениям [95]. В исследовании Academic and Community Cancer Research United он снижал среднюю интенсивность боли, но не предотвращал развитие ПНИЦ [163]. При этом в экспериментах на мышах миноциклин в весовой дозировке защищал от невропатии, вызванной паклитакселом. Однако в

клиническом исследовании II фазы с оксалиплатином он не влиял на усталость, онемение/покалывание и уровень цитокинов по сравнению с плацебо [214].

Один из механизмов развития ПНИЦ связан с окислительным стрессом, вызванным дисбалансом между выработкой и утилизацией активных форм кислорода и азота. Важную роль в поддержании этого баланса играет митохондриальная супероксиддисмутаза. Исследования показали, что мангафодипир – контрастное вещество, имитирует активность митохондриальной супероксиддисмутаза, тем самым проявляя цитопротекторные свойства [61]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PLIANT II фазы пациентам, получавшим оксалиплатин, вводили кальмангафодипир – производное мангафодипира [97, 93, 168]. Результаты показали, что в дозе 5 мкмоль/кг препарат задерживал начало ПНИЦ и снижал выраженность симптомов [93].

Амифостин – пролекарство, обладающее способностью нейтрализовывать свободные радикалы, что обеспечивает защиту тканей при химио- и лучевой терапии. Исследования показали его высокую эффективность в профилактике нейротоксичности, вызванной оксалиплатином, однако при применении цисплатина и паклитаксела его защитное действие было значительно слабее. Таким образом, амифостин можно рекомендовать для предотвращения нейропатии, индуцированной оксалиплатином, но не другими производными платины или таксанами [190, 137, 93].

Сигма-1 рецепторы участвуют в регуляции различных ионных каналов, включая NaV 1.2, NaV 1.4, KV 1.2, KV 1.3 и KV 1.4 [78]. Кроме того, они влияют на внутримитохондриальный кальциевый гомеостаз и функцию TRPA1-рецепторов (Transient Receptor Potential Ankyrin 1; Транзиентный рецепторный потенциал анкирин-1), играющих ключевую роль в патогенезе ПНИЦ [149]. MR309 – селективный антагонист сигма-1 рецепторов, эффективно уменьшающий холодовую аллодинию и гиперчувствительность. В исследовании I фазы он показал хороший профиль безопасности у здоровых добровольцев [76]. Последующие клинические испытания подтвердили его способность значительно снижать симптомы холодовой аллодинии и двигательные нарушения, связанные с

гипервозбудимостью, по сравнению с плацебо [59].

Эндоканнабиноидная система включает два основных типа рецепторов: CB1, преимущественно расположенные в головном мозге, и CB2, преобладающие в периферической иммунной системе и центральной нервной системе. Оба рецептора относятся к G-белок-сопряженным и способны регулировать ключевые внутриклеточные сигнальные пути, включая MAPK, PI3K/Akt, Nrf2 и кальций-зависимые каскады [203]. Гомеостаз системы поддерживается специализированными транспортерами, контролирующими перемещение основных эндоканнабиноидов – анандамида и 2-арахидоноилглицерина – между клетками и синаптическим пространством [121]. Кроме того, активность эндоканнабиноидов регулируется ферментами их деградации, такими как амидгидролаза жирных кислот, Циклооксигеназа-2 и N-ацилэтаноламин-гидролизующая кислая амидаза [71]. Эффективность каннабиноидов в терапии ПНИЦ исследовалась в нескольких клинических работах [101, 162]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пероральный мукозальный спрей с каннабиноидами не показал статистически значимого преимущества перед плацебо, однако у 5 пациентов, ответивших на терапию было зафиксировано снижение болевого синдрома (по шкале NRS-PI) на несколько баллов [101, 141]. Применение масла с Каннабидиолом в дозировке 300 мг/сутки продемонстрировало положительный эффект в виде уменьшения холодовой аллодинии, неприятных ощущений в горле у пациентов с ПНИЦ [162]. В отдельных клинических случаях также отмечалось, что местное применение Каннабидиола (как в монотерапии, так и в комбинации с тетрагидроканнабинолом) способствовало снижению невропатической боли [72].

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования был получен неожиданный результат относительно эффективности ALC при ПНИЦ. В исследовании участвовали 409 женщин с I–III стадией РМЖ, проходивших адъювантную терапию таксанами (паклитаксел или доцетаксел). Участницы основной группы получали ALC 3000 мг/сутки, разделенные на 6 капсул по 500 мг, на протяжении 24 недель. Результаты показали, что применение

ALC привело к статистически значимому усилению симптомов ПНИЦ по сравнению с плацебо, причем этот негативный эффект сохранялся на протяжении двух лет наблюдения. Таким образом, ALC не только не продемонстрировал защитного действия, но и способствовал ухудшению ПНИЦ. Эти данные подчеркивают важность тщательной научной оценки даже тех добавок, которые традиционно считаются безопасными, особенно в контексте ХТ [106].

Многие вещества и соединения были успешно протестированы в доклинических исследованиях на животных моделях. Хотя эти данные не всегда можно напрямую экстраполировать на людей, они представляют ценную основу для дальнейшего изучения потенциальных методов медикаментозного лечения ПНИЦ [150].

Липид сфингозин-1-фосфат играет роль в развитии ПНИЦ через активацию рецепторов S1PR1, что приводит к нейровоспалению и гипервозбудимости нейронов [194, 195]. Финголимод (антагонист S1PR1) показал эффективность в уменьшении нейропатической боли у животных моделей, но его действие было ограничено у самок [96]. Ингибирование S1PR1 снижает активацию NF-κB, что способствует уменьшению боли [110].

Ингибиторы гистондеацетилазы (например, АСУ-1215, АСУ-1083) предотвращают потерю интраэпидермальных нервных волокон и митохондриальную дисфункцию [142]. Они также повышают уровни Интерлейкина-10 (IL-10), что способствует нейропротекции [222, 223]. АСУ-1083 усиливает сигнализацию через δ-опиоидные рецепторы, что дополнительно снижает боль [223].

Как уже указывалось ранее, IL-10 обладает противовоспалительным действием и снижает нейропатическую боль [191, 176]. Повышение IL-10 с помощью агонистов (например, ICOS) или мезенхимальных стволовых клеток уменьшал ПНИЦ у животных моделей [55]. IL-10 модулирует активность иммунных клеток, таких как макрофаги M2, что способствует восстановлению нервов [222].

Транзиентный рецепторный потенциал ваниллоидного типа 1 (TRPV1) и TRPA1 относятся к семейству неселективных катионных каналов и функционируют как важные сенсоры болевых стимулов, включая изменения температуры. Активация TRPV1 и TRPA1 хемотерапевтиками (например, оксалиплатином) способствует развитию боли [38, 66]. Антиоксиданты (например, гингеренон) и резолвины (например, RvD5) ингибируют эти каналы, уменьшая боль [38, 140]. TRPV1 также связан с нейровоспалением через TLR4 [161].

Механизм Валлеровской дегенерации становится все более изученным, что создает предпосылки для использования превентивной нейропротекторной терапии. Применение таких препаратов, как ингибиторы SARM1 или вещества типа FK866, способных блокировать этот тип дегенерации нервных волокон, в перспективе может предупредить и минимизировать масштабы аксонального повреждения, а относительно недавно разработанный метод анализа уровня легких цепей нейрофиламентов в качестве биомаркера аксонального повреждения может значительно упростить мониторинг этого процесса [68, 213, 181]. Исследования показали, что ингибиторы никотинамидфосфорибозилтрансферазы, такие как FK866, хотя и снижают уровень НАД (Никотинамидадениндинуклеотид) почти на 90%, не приводят к гибели аксонов. Напротив, они имитируют защитное действие белка WLDS, предотвращая их дегенерацию [75, 135, 67]. Этот неожиданный эффект удалось объяснить, предположив токсическую роль предшественника НАД — NMN. При Валлеровской дегенерации NMN временно накапливается в дистальной части повреждённого аксона. И WLDS, и FK866 блокируют это накопление, но разными путями: WLDS способствует превращению NMN в НАД, тогда как FK866 подавляет его синтез [75, 177].

Доклинические исследования на мышах выявили значимую роль каннабиноидной системы в модуляции ПНИЦ. Применение каннабигерола у животных, получавших цисплатин, продемонстрировало снижение механической гиперчувствительности благодаря комплексной активации $\alpha 2$ -адренорецепторов, а также CB1 и CB2 рецепторов [179, 134]. Аналогично, комбинированное введение каннабидиола и анандамида показало нейропротекторный эффект против

паклитаксел-индуцированной токсичности, что реализовывалось через стимуляцию серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов и подавление активности толл-подобного рецептора TLR4 и микроглиального маркера Iba1 [78, 149, 76]. Интересно, что различные синтетические каннабиноиды проявляют диаметрально противоположные эффекты. В то время как агонисты CB₁-рецепторов (GAT229, WIN55212, PrNMI) усугубляли цисплатин-индуцированную аллодинию [59, 203, 121], активация CB₂-рецепторов соединениями LY2828360, AM1710, JWH133 и MDA7 достоверно уменьшала как механическую, так и холодовую гиперчувствительность при паклитаксел-индуцированной нейропатии. Этот защитный эффект был связан со значительным снижением экспрессии ключевых провоспалительных медиаторов - TNF- α , нейротрофического фактора BDNF и хемокина MCP-1 в поясничном отделе спинного мозга [121, 71, 101, 162, 141, 72, 106]. Полученные данные подчеркивают важность избирательной модуляции конкретных типов каннабиноидных рецепторов для достижения терапевтического эффекта при ПНИЦ.

Также проводятся исследования растительных препаратов и их воздействия на ПНИЦ. Некоторые доклинические испытания на мышах показали, что экстракты растений (например, Divya-Peedantak-Kwath, Goshajinkigan) уменьшают воспаление и окислительный стресс, уменьшая выраженность симптомов ПНИЦ [159, 204]. Имбирь и куркумин модулируют TRPV1 и серотониновые рецепторы, снижая боль [131, 41]. Традиционные китайские препараты (например, Siwei Jianbu) демонстрируют нейропротективные свойства [132, 130].

Некоторые другие химические агенты показали интересные терапевтические свойства при ПНИЦ. Так, никотинамид рибозид повышает уровни НАД⁺, что защищает от митохондриальной дисфункции [99]. Ингибиторы CXCR1/2 (например, репариксин) уменьшают аллодинию, вызванную оксалиплатином [65]. Активация AMPK и PPAR γ снижает нейровоспаление и боль [221, 218].

Преклинические исследования предлагают новые стратегии для лечения ПНИЦ, однако необходимо дальнейшее изучение для перевода этих результатов в клиническую практику.

Проведенный анализ лекарственной терапии ПНИЦ подтверждает изначальный тезис: лечение данного осложнения остается сложной клинической задачей, а существующие медикаментозные подходы не демонстрируют однозначной эффективности [7].

1.5 Немедикаментозные методы лечения и реабилитации пациентов с периферической нейропатией, индуцированной цитостатиками: место высокоамплитудной магнитной терапии

В настоящее время традиционные методы лечения ПНИЦ остаются ограниченными, а данные существующих исследований часто требуют осторожной интерпретации из-за малых выборок и противоречивых результатов. Поэтому поиск дополнительных (немедикаментозных) способов облегчения симптомов ПНИЦ крайне важен, чтобы улучшить качество жизни пациентов [126]. Систематические обзоры, посвященные изучению данной проблемы свидетельствуют: от 25% до 80% онкологических пациентов прибегают к методам немедикаментозной терапии в поисках дополнительных способов облегчения симптомов [175, 42].

Ранее физиотерапия считалась абсолютно противопоказанной при онкологических заболеваниях. Однако в последние годы интерес к использованию физических методов в онкологии значительно вырос. Первыми инициаторами этого сближения стали онкологи, что связано с их постоянным поиском новых способов борьбы со злокачественными опухолями, стремлением повысить эффективность лечения, снизить побочные эффекты и улучшить качество жизни пациентов. На сегодняшний день уже накоплены экспериментальные и клинические данные, подтверждающие возможность и безопасность применения физиотерапевтических методов в онкологии [32, 9].

Согласно ряду исследований, массаж уменьшает выраженность симптомов ПНИЦ и улучшает нервную проводимость. Например, классический массаж показал значительное снижение нейропатической боли у пациентов с РМЖ [112].

Акупунктура представляет собой традиционный метод лечения, предполагающий введение тонких металлических игл в биологически активные точки тела с целью стимуляции нервной системы. Ранее проведенные клинические исследования подтверждают её эффективность в уменьшении побочных эффектов противоопухолевой терапии у онкологических пациентов [104]. В ходе современных клинических испытаний было установлено, что применение акупунктуры у пациенток с РМЖ и ПНИЦ на фоне нейротоксической ХТ приводит к достоверному уменьшению болевых ощущений, улучшению сенсорных функций и повышению показателей качества жизни. При этом метод характеризуется высоким профилем безопасности, что делает его перспективным вариантом адъювантной терапии данного осложнения [138].

Одни из первых данных о пользе криотерапии в снижении нейропатии, вызванной таксанами, были представлены датскими учёными. Они обнаружили, что у пациентов, применявших охлаждение дистальных отделов конечностей для профилактики онихолизиса, частота нейропатии от доцетаксела снижалась примерно вдвое [81]. В пяти исследованиях изучалась эффективность криотерапии в профилактике ПНИЦ. В частности, в одном проспективном самоконтролируемом исследовании участвовали 36 пациенток с РМЖ, получавших еженедельные инфузии паклитаксела. На стороне с доминирующими проявлениями патологии женщины использовали охлаждающие перчатки и носки (FG) в течение 90 минут, тогда как противоположная сторона оставалась без криовоздействия. Результаты показали, что применение криотерапии достоверно замедляло развитие субъективных симптомов ПНИЦ. При достижении кумулятивной дозы паклитаксела 960 мг/м² риск возникновения тяжелой нейропатии был кратно меньше на охлаждаемой стороне: руки: 2,8% (с криотерапией) против 41,7% (без вмешательства); стопы: 2,8% против 36,1%. Кроме того, объективные показатели подтвердили снижение частоты ПНИЦ на стороне с применением криотерапии [100]. Результаты исследования нервной проводимости при применении криокомпрессии (температура 16°C с циклическим давлением 5-15 мм рт.ст.) продемонстрировали стабильность двигательных амплитуд по сравнению с

исходными показателями. Сравнительный анализ показал, что комбинированное воздействие (криотерапия + компрессия) переносится пациентами лучше, чем изолированная криотерапия, что подтверждается данными клинических наблюдений [199].

Некоторые исследования указывают на то, что гипербарическая оксигенация в условиях 100% кислорода эффективно повышает уровень кислорода в крови, улучшает питание тканей и органов, а также активирует обменные процессы, что может быть эффективно у пациентов с ПНИЦ. Эта процедура способствует выведению токсичных продуктов метаболизма, образующихся при гипоксии, и ускоряет восстановление поврежденных тканей, стимулируя естественные механизмы регенерации [6].

Согласно другим исследованиям, аппаратный лимфодренажный массаж с использованием компрессионного воздействия улучшает лимфатический отток и оказывает хороший противоотечный эффект, что позволяет эффективно профилактировать развитие лимфедемы. Применение электротерапевтических процедур (электрофореза, гальванизации, электросна и дарсонвализации) показывают свою эффективность в коррекции ионного баланса в тканях, что улучшает проведение нервных импульсов и стабилизирует гомеостатические процессы на местном и общем уровне [23, 27].

В одном из исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями в стадии ремиссии при наличии соответствующих показаний для уменьшения нейропатической симптоматики были рекомендованы лазеротерапия, массаж и акупунктура. В рамках данного исследования применение немедикаментозных методов было направлено на уменьшение таких проявлений ПНИЦ, как онемение, парестезии, болевой синдром, двигательные нарушения и функциональные расстройства. По результатам работы авторы пришли к заключению, что использование указанных методов у данной категории пациентов является клинически оправданным и безопасным [15].

Согласно анализу литературных данных, экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ) проявляет противоопухолевое действие, снижая

жизнеспособность и индуцируя апоптоз в клеточных линиях различных злокачественных новообразований. Важным аспектом является способность ударных волн повышать чувствительность опухолевых клеток к ХТ, усиливая её цитотоксический эффект. При этом отсутствие стимулирующего влияния ЭУВТ на опухолевый рост открывает перспективы для применения этого метода в онкологической реабилитации. Особый интерес представляют данные об эффективности ЭУВТ в коррекции ПНИЦ. Однако для окончательного подтверждения безопасности метода у онкологических больных требуются тщательно спланированные клинические исследования с длительным периодом наблюдения. Существенным ограничением имеющихся работ является недостаточная детализация методических аспектов: отсутствие подробно описанных параметров ЭУВТ (интенсивность, частота, количество сеансов и пр.) затрудняет объективное сравнение результатов и формирование доказательной базы. Таким образом, несмотря на многообещающие результаты, внедрение ЭУВТ в реабилитацию онкологических пациентов требует дальнейших стандартизированных исследований с унифицированными протоколами лечения и пролонгированным мониторингом отдалённых последствий [10].

Некоторые научные работы ставят под сомнение эффективность дистанционного применения ударно-волновой терапии. В частности, в одном из исследований сообщается о временном улучшении состояния пациентов (без уточнения конкретных клинических показателей) - уменьшении симптомов с 100% до 23,6%, однако через 8 недель наблюдения отмечался регресс с возвращением симптоматики до 45,7% от первоначальных значений [70, 136].

Что касается кинезиотерапии, в трех рандомизированных контролируемых исследованиях изучалась эффективность физических упражнений для профилактики ПНИЦ. Исследование с участием 355 пациентов, получавших таксаны, препараты платины или алкалоиды барвинка, сравнивало стандартную ХТ с комбинацией ХТ и 6-недельной программы упражнений EXCAP. Эта персонализированная программа умеренной интенсивности включала прогрессивную ходьбу и силовые тренировки, которые пациенты выполняли в

домашних условиях. Хотя основная цель исследования заключалась в оценке влияния на усталость, вторичный анализ выявил значительное уменьшение нейропатических симптомов в группе, получавшей физические упражнения. В частности, наблюдалось статистически значимое снижение температурных нарушений в конечностях и тенденция к уменьшению онемения и покалывания. Важно отметить, что, хотя физические упражнения не предотвращали ПНИЦ полностью, они достоверно снижали степень ее выраженности по сравнению с контрольной группой. Эти данные свидетельствуют о потенциальной пользе физической активности в минимизации неврологических осложнений ХТ [127, 225].

Другое исследование демонстрирует эффективность физических упражнений в комплексной реабилитации пациенток после лечения рака яичников. Включение в реабилитационную программу комплексов лечебной физкультуры способствует значительному улучшению клинических показателей: нормализует кровообращение и трофику тканей, укрепляет мышцы тазового дна, уменьшает болевой синдром, стимулирует заживление послеоперационных ран и восстановление функций мочеполовой системы [4]. Данное исследование ссылается на ряд научных источников в этой области, которые заслуживают особого внимания. Так, работа X. Wu с соавторами (2019), проведенная среди 109 пациенток, показала, что добавление специальных упражнений к стандартной противоотечной терапии снижает частоту развития лимфедемы нижних конечностей до 15,09% по сравнению с контрольной группой, а также значительно уменьшает такие симптомы как тяжесть в ногах, боль и онемение [215]. Не менее важные данные были получены L.N. Siff и коллегами (2020), которые доказали эффективность специальных двигательных комплексов, включающих такие виды упражнений, как "птица-собака", планка, подъемы ног из положения лежа, упражнения для укрепления мышц тазового дна (упражнения Кегеля). Ультразвуковые исследования подтвердили уменьшение размеров уrogenитальной расщелины и повышение тонуса мышц, что является важным фактором профилактики пролапса органов малого таза, что дает основание рекомендовать

включение индивидуально подобранных комплексов ЛФК в стандартные программы реабилитации пациенток после лечения рака яичников [183].

Современные реабилитационные рекомендации для онкологических пациентов с двигательными и психоэмоциональными нарушениями включают различные формы физической активности прикладного характера, среди которых имеет место танцевально-двигательная терапия. Этот комплексный метод объединяет принципы психоаналитического подхода, элементы поведенческой и психодинамической терапии, техники телесно-ориентированной коррекции, методы лечебной гимнастики. Потенциально перспективно применение данного подхода у пациентов с ПНИЦ, поскольку, как свидетельствуют исследования, у этой категории больных наблюдаются сочетанные физические и психологические нарушения [28].

Еще один метаанализ рандомизированных клинических исследований с использованием опросника качества жизни EORTC-QLQ-C30 показал, что регулярные физические нагрузки (аэробные и силовые упражнения) приводят к статистически значимому уменьшению болевого синдрома у онкологических пациентов и лиц, завершивших противоопухолевое лечение [17]. Согласно полученным данным, оптимальный обезболивающий эффект достигается при выполнении 150 минут физических упражнений в неделю [111]. Однако исследования не позволили определить конкретные виды лечебной физкультуры и методики, которые были бы наиболее эффективны для купирования боли. Кроме того, была выявлена значительная индивидуальная вариабельность реакции на физические нагрузки у данной категории пациентов с хронической скелетно-мышечной болью, вплоть до возможного развития гипералгезии в отдельных случаях [172].

Одним из современных физиотерапевтических методов, оказывающим многогранное лечебное воздействие является высокоинтенсивная магнитная терапия. Результаты проведенных научных исследований демонстрируют, что ВИМТ может оказывать комплексное влияние на патогенетические механизмы ПНИЦ. Статистический анализ подтверждает, что под влиянием биопотенциалов

ВИМТ происходит достоверное изменение интенсивности метаболических процессов в нервной ткани за счет модуляции микрососудистого компонента, регуляции проницаемости клеточных мембран и нормализации функциональной активности тромбоцитарного звена гемостаза [22], что особенно актуально в условиях онкологической патологии, характеризующейся повышенной генерацией свободных радикалов [2], нейротропные эффекты ВИМТ проявляются в усилении детоксикационной функции крови, способствуя выведению свободнорадикальных метаболитов. Это приводит к улучшению аксональной проводимости и снижению чувствительности нервных волокон к повреждающим факторам. Одновременно коррекция показателей свертывающей системы и мембранной проницаемости стимулирует аксональный рост, усиливает аксональный транспорт и уменьшает повреждающее действие свободных радикалов на периферические нервные структуры [21, 22]. Клинические исследования пациентов, получавших ВИМТ, выявили значительное улучшение кожной и проприоцептивной чувствительности, уменьшение моторных нарушений (снижение мышечной слабости и улучшение мелкой моторики), а также нормализацию вегетативных функций. Полученные данные подтверждают перспективность применения ВИМТ в комплексной реабилитации пациентов с ПНИЦ, особенно в условиях сопутствующего оксидативного стресса, характерного для онкологической патологии [22]. Ключевое преимущество такого воздействия по сравнению с другими неинвазивными методами физиотерапии заключается в более глубоком и интенсивном воздействии, поскольку магнитное поле беспрепятственно проникает через живые ткани, не ослабевая [83].

Таким образом, проведенный анализ отечественной и зарубежной научной литературы убедительно свидетельствует о целесообразности и актуальности разработки новых немедикаментозных методик для применения в реабилитационной практике у пациентов с ПНИЦ, при этом наиболее патогенетически обосновано изучение терапевтической эффективности и механизмов действия ВИМТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнялась на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» (ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России) в условиях амбулаторного посещения пациентами диагностических и лечебных процедур, проводимых в отделении медицинской реабилитации, в рамках НИР государственного задания «Разработка инновационной технологии и научное обоснование применения комплексной программы реабилитации онкологических больных с периферической полинейропатией, индуцированной химиотерапией» в 2020-2023 гг., № НИОКТР 121040100062-3.

До начала исследования все пациенты получали подробную информацию о планируемых вмешательствах, изложенную в текстовом формате на распечатанном документе, и подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, выполнение лечебных и диагностических процедур.

Дизайн исследования соответствовал международному стандарту этических норм и качества научных исследований, изложенным в требованиях надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP).

В клиническое исследование были включены 90 пациентов (77 женщин и 13 мужчин) с ПНИЦ (МКБ-10 G62.0 Лекарственная полинейропатия), спустя минимум четыре недели после завершения ХТ. До включения в исследование все пациенты получали потенциально нейротоксичную ХТ (производные платины, таксаны или алкалоиды барвинка) в рамках лечения рака. Среднее количество циклов ХТ, полученных пациентами, составило 10,0 [6,0; 13,0], а средний период между последней ХТ и началом реабилитации составил 67,0 [53,0; 188,0] дней.

Средний возраст пациентов - 56,7 [48,6; 61,9].

Работа проводилась в виде проспективного, рандомизированного исследования в двух равных по количеству пациентов группах.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст пациентов от 18 до 75 лет;
- наличие ПНИЦ, I-II степени выраженности по шкале ТСАЕ версия 5.0 (МКБ-10: G62.0 Лекарственная полиневропатия);
- пациенты с III-й клинической группой диспансерного наблюдения (согласно Приказу №135 от 19.04.99г. МЗ РФ «О совершенствовании системы государственного ракового регистра») и утвержденным диагнозом периферической нейропатии после ХТ или на фоне приема цитостатиков;
- не менее четырех недель после завершения ХТ;
- подписанное письменное согласие на получение реабилитационных мероприятий в рамках проводимого исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- возраст до 18 лет и старше 75 лет;
- женщины в период беременности, родов, грудного вскармливания;
- сахарный диабет;
- наличие нейропатии в анамнезе до начала курса ХТ;
- наличие метастатического поражения;
- острые сердечно-сосудистые заболевания, тромбозы или окклюзионные заболевания артерий в области конечности, подлежащей лечению;
- наличие острого флебита или тромбофлебита вен верхних и/или нижних конечностей;
- выраженная сердечно-сосудистая патология (гипертоническая болезнь выше II степени и II стадии, недостаточность кровообращения выше II стадии и II функционального класса);
- наличие неконсолидированного перелома костей верхних и/или нижних конечностей, острые внутрисуставные повреждения, контрактура и анкилоз суставов верхних и/или нижних конечностей;

- остеопороз III - IV степени;
- любые заболевания в острой и подострой стадиях или хронические заболевания в стадии обострения;
- когнитивные нарушения;
- наличие металлических имплантов в зоне воздействия;
- наличие кардиостимулятора, стимулятора спинного мозга, мочевого пузыря;
- инфекционные заболевания, требующие госпитализации в специализированные стационары или имеющие высокую степень контагиозности (включая ВИЧ-инфекцию);
- кожно-венерические заболевания;
- эпилепсия;
- нарушения в системе гемокоагуляции в виде гипокоагуляции;
- все формы алкоголизма и наркомании;
- кахексия любого происхождения;
- наличие общих противопоказаний к проведению физиотерапевтических процедур;
- отсутствие письменного информированного согласия от пациента.

Критерии исключения из исследования:

- развитие серьезных нежелательных явлений в ходе исследования (индивидуальная непереносимость магнитной стимуляции/магнитной терапии, ухудшение явлений нейропатии, другие побочные явления);
- отказ пациента от проведения исследования;
- нарушение пациентом плана исследования, невыполнение условий протокола.

В ходе проводимого исследования 90 пациентов с ПНИЦ методом случайной выборки были разделены на 2 равные группы.

Пациентам первой группы (основной группы, 45 человек), на фоне стандартного медикаментозного лечения, проводились процедуры ВИМТ.

Пациенты второй группы (контрольной группы, 45 человек) получали только

медикаментозную терапию в виде стандартного лечения, применяемого при ПНИЦ.

Пациенты 1-й и 2-й групп были сравнимы по основным клинико-демографическим показателям: полу ($p=0,764$), возрасту ($p=0,889$), средней длительности основного заболевания ($p=0,092$), средней длительности ПНИЦ ($p=0,38$), а также изучаемым клиническим проявлениям ПНИЦ.

2.2 Методы исследования

Для проведения исследования и оценки эффективности разработанной методики реабилитации применялись следующие методы:

1) Изучение истории болезни пациента, сбор жалоб и анамнеза, общий клинический осмотр. Особое внимание обращалось на наличие и выраженность симптомов ПНИЦ, таких как болевой синдром, снижение чувствительности, снижение мышечной силы. Проводилась оценка антропометрических данных (рост, вес, индекс массы тела, тип конституции пациента)

2) С целью изучения кожного кровотока использовался спектральный анализ, основанный на вейвлет-преобразовании периодических колебаний сигнала, методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Диагностическая процедура проводилась с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия, № РУ 29/03020703/5555-03 от 11.09.2003). Запись ЛДФ граммы осуществлялась на передней поверхности предплечья и в области стопы - волярная (подошвенная) поверхность большого пальца. Регистрировались периодические колебания с частотами около 0,005–0,0095 Гц и 0,0095–0,02 Гц, отражающие регуляцию сосудистого тонуса за счет активности эндотелия; с частотами 0,05–0,15 Гц, характеризующими миогенные механизмы регуляции сосудистого тонуса; с частотами 0,02–0,05 Гц, отражающими нейрогенную симпатическую вазомоторную активность, а также с частотами 0,45–1,6 Гц и 0,2–0,45 Гц, которые несут информацию о влиянии сердечных сокращений и движений грудной клетки на периферический кровоток.

3) Для комплексной оценки функционального состояния периферической нервной системы в исследовании использовался метод электронейромиографии (ЭНМГ), представляющий собой современный нейрофизиологический диагностический комплекс. Диагностическая процедура проводилась с помощью аппарата Нейроэкспедитор (МБН, Россия, № РУ ФСР 2010/07889 от 27.05.2010). В ходе исследования проводился детальный анализ двух ключевых параметров нервной проводимости: амплитуды вызванных потенциалов и скорости распространения нервного импульса. Исследование охватывало как моторные, так и сенсорные волокна периферических нервов верхних (срединный, локтевой нервы) и нижних конечностей (большеберцовый, малоберцовый, икроножный нервы).

4) Для оценки качества жизни использовали русскоязычную версию опросника EORTC-QLQ-C30 версия 3 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, оригинальная версия представлена на сайте <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-QLQ-C30-English.pdf>). Современная 3-я версия включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал: физическая функция, ролевая функция, когнитивная функция, эмоциональная функция и социальная функция; симптоматических шкал: усталость, тошнота/рвота, боль, бессонница, потеря аппетита, запор, понос, диспноэ, финансовые трудности; шкалы общего статуса здоровья. Для функциональных шкал и шкалы общего статуса здоровья наилучшее состояние пациента соответствует 100 баллам, а наихудшее состояние — 0. Для всех симптоматических шкал наилучшее состояние соответствует 0, а наихудшее — 100 баллам.

5) Для оценки выраженности ПНИЦ использовали русскоязычную версию опросника EORTC QLQ-CIPN20 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire—Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-Item Scale, оригинальная версия представлена на сайте <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-CIPN20-English.pdf>), специфичный для этого заболевания, который является дополнительным модулем

к основному вопроснику EORTC-QLQ-C30 с 20 пунктами, оценивающими сенсорные, моторные и вегетативные симптомы, которые испытывали пациенты в течение прошлой недели. Каждый пункт может быть оценен от 1 (совсем нет) до 4 (очень много), причем более высокие баллы указывают на худшую тяжесть симптомов.

6) Для оценки выраженности симптомов тревожности и депрессии применяли шкалу HADS (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии, https://orbifond.ru/wp-content/uploads/2023/09/orbi-hads_02.pdf), которая состоит из двух частей: подшкала HADS-A — (A – anxiety, тревога) и подшкала HADS-D — (D – depression, депрессия) и включает 14 пунктов, каждому из которых соответствует 4 варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики. Пациент должен выбрать ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как он себя чувствовал последнюю неделю. Суммарный показатель по каждой подшкале определяет результат: 0-7 баллов «норма» - отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии; 8-10 баллов - «субклинически выраженная тревога / депрессия»; 11 баллов и выше - «клинически выраженная тревога / депрессия». Для более точной оценки выраженности депрессивной симптоматики применялась Шкала Бека – опросник, направленный на выявление ключевых и клинически значимых проявлений депрессии, наиболее часто встречающихся в жалобах пациентов. Методика включает 21 категорию симптомов, каждая из которых представлена 4–5 утверждениями, отражающими специфические признаки депрессии. На основании общего балла, полученного при подсчёте ответов, определяется степень выраженности расстройства: результат от 0 до 9 баллов соответствует норме, 10–15 баллов указывает на лёгкую депрессию, 16–23 балла – на умеренную, а 24–63 балла свидетельствуют о тяжёлой депрессии.

7) Степень тяжести ПНИЦ оценивали согласно шкале CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf>), версия 5.0 созданная NCI (National Cancer Institute):

– 1-я степень (легкая) – нарушения, не влияющие на качество жизни (например,

выпадение сухожильных рефлексов);

– 2-я степень (умеренная) – объективные неврологические нарушения, ухудшающие функцию конечностей, но не влияющие на ежедневную активность больного;

– 3-я степень (тяжелая) – тяжелые объективные расстройства, нарушающие функцию конечностей и ежедневную активность пациента.

– 4-я степень (крайне тяжелая) – полная потеря функции конечности.

8) Оценку субъективного и объективного статуса пациента проводили до и после курса медицинских вмешательств. Результаты исследований анализировали с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23, а также Microsoft Office Excel 2016. Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона.

2.3 Методики проведения медицинских вмешательств

В зависимости от степени выраженности клинической симптоматики проводились воздействия на верхние (кисти) или нижние конечности (стопы) путем контактного помещения индуктора аппарата непосредственно над зоной воздействия. Процедуры ВИМТ осуществляли с помощью аппарата высокоинтенсивной магнитотерапии - Super Inductive System BTL-6000 (BTL Industries Limited, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, РЗН 2019/8608), с применением 6 режимов, которые плавно менялись один за другим. Последовательно в течение 30 секунд применялась частота 5 Гц, соотношение импульс/пауза 1:1, следующие 30 секунд применялась частота 1 Гц, соотношение импульс/пауза 1:1, 2 минуты использовали частоту 10 Гц соотношение импульс/пауза 12:6, 1 минуту применялась частота 1 Гц, соотношение импульс/пауза 1:1, 2 минуты использовали частоту 10 Гц соотношение импульс/пауза 12:6 и в завершении применялась частота 1 Гц, в течение 1 минуты соотношение импульс/ пауза 1:1 (Рисунок 2.3.1 А-Г).

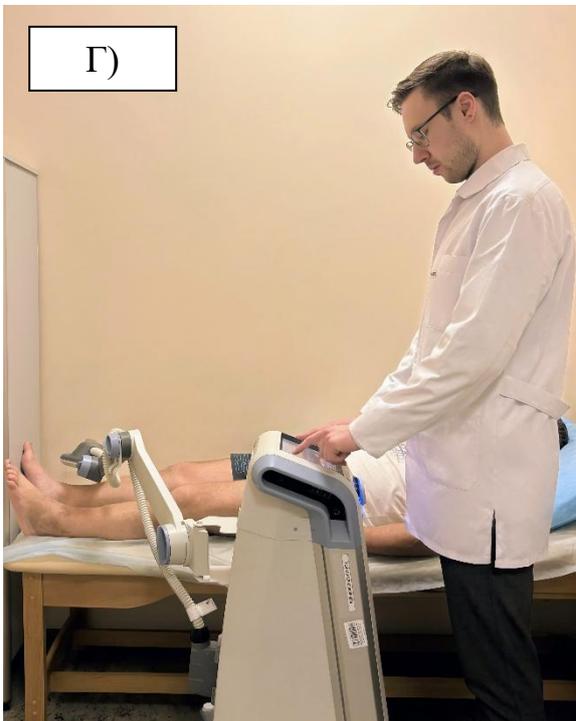


Рисунок 2.3.1 - Проведение процедуры проведения ВИМТ на аппарате Super Inductive System BTL-6000: А) общий вид оборудования; Б) индуктор аппарата Super Inductive System BTL-6000; В) процедура проведения ВИМТ на область верхней конечности; Г) процедура проведения ВИМТ на область нижней конечности.

Значение интенсивности на поверхности катушки индуктора менялось в следующем режиме: во время первой процедуры интенсивность магнитной индукции составляла 200 мТл, второй – 300 мТл, третьей – 400 мТл, четвертой – 500 мТл, с пятой по десятую – 600 мТл. Суммарное время воздействия на процедуру – 14 минут, по 7 минут на конечность. На курс 10 процедур, проводимых через день.

2.4 Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных программных инструментов, а именно прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Office Excel 2016.

Поскольку ни одна из исследуемых переменных не имела нормального распределения, значения всех показателей были представлены в виде медианы с указанием первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Для сравнения двух независимых выборок был использован U-критерий Манна-Уитни, который использовался для работы, как с порядковыми, так и с интервальными величинами. Для анализа статистической значимости изменений показателей в рамках одной выборки применялся критерий Вилкоксона. Оценка статистически значимых различий распределений количественных признаков проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Исходная характеристика пациентов с периферической нейропатией, вызванной приемом цитостатиков, включенных в исследование

Пациенты поступали на амбулаторное лечение в отделение медицинской реабилитации после курса специальной противоопухолевой терапии, обладающей потенциальной нейротоксичностью (производные платины, таксаны или алкалоиды барвинка), в рамках комплексного лечения онкологических заболеваний.

В результате деления методом рандомизации были созданы две группы: основная и контрольная, в соотношении 1:1. Группы оказались статистически сопоставимыми по таким параметрам, как пол, возраст, количество курсов ХТ, тип онкологического заболевания и степень выраженности ПНИЦ.

Количество циклов ХТ, проведенных пациентами, несколько варьировалось, составляя в среднем 11,0 [6,0; 15,0] циклов в основной группе и 9,0 [5,0; 12,0] в контрольной группе. Период между завершением последнего курса ХТ и началом реабилитационных мероприятий также имел некоторый разброс, в среднем составляя 65,0 [49,0; 186,0] дней и 68,0 [53,0; 190,0] в основной и контрольной группах соответственно. Возраст пациентов в основной группе варьировался от 32 до 73 лет, со средним значением 56,5 [49,1; 61,7] лет, что свидетельствует о преобладании лиц среднего возраста. В контрольной группе возрастной диапазон был сопоставим (31–75 лет), а медиана возраста составила 56,9 [48,2; 62,2] лет, что также указывает на преимущественно средний возраст участников.

Характеристика пациентов по локализации рака, полу, возрасту, количеству перенесенных циклов ХТ и периодом между окончанием последнего курса ХТ и началом реабилитационных мероприятий представлена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 - Исходные характеристики исследуемых групп

Исследуемые параметры	1 группа (основная) n=45		2 группа (контрольная) n=45		p
Мужчины/женщины, n (%)	7/38 (15,6 / 84,4)		6/39 (13,3 / 86,7)		0,764
Возраст (лет)	56,5 [49,1; 61,7] (32,0-73,0)		56,9 [48,2; 62,2] (31,0-75,0)		0,889
Кол-во циклов ХТ	11,0 [6,0; 15,0] (2; 19)		9,0 [5,0; 12,0] (3; 20)		0,275
Период между ХТ и началом реабилитации (дни)	65,0 [49,0; 186,0] (35; 244)		68,0 [53,0; 190,0] (38; 250)		0,450
Первичный рак, n (%)					
Рак шейки матки	5	11,1	5	11,1	1,0
Рак мочевого пузыря	3	6,7	3	6,7	1,0
Рак молочной железы	33	73,3	34	75,5	0,809
Рак легкого	4	8,9	3	6,7	0,718
Степень тяжести невропатии, n (%)					
1	18	40	17	37,8	0,83
2	27	60	28	62,2	

Примечание: Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], (минимум-максимум) или в виде абсолютных значений n и %. Для оценки значимости статистических различий между группами использовали критерий Манна-Уитни или метод хи-квадрат Пирсона.

Как в первой, так и во второй группах большинство исследуемых (73,3% и 75,5%) получали ХТ по поводу РМЖ, на втором месте расположился рак шейки матки (по 11,1% в каждой группе), на третьем и четвертом местах - рак легкого (8,9% и 6,7%) и рак мочевого пузыря (по 6,7% в каждой группе) соответственно.

В основной группе у 40% пациентов диагностирована ПНИЦ 1-й степени тяжести. Для этой группы были характерны жалобы на легкое или умеренное онемение и покалывание в пальцах рук и стоп, периодическую слабость, невыраженную боль, а также повышенную утомляемость.

При осмотре у этих пациентов встречалось снижение сухожильных рефлексов (рис 3.1.1).

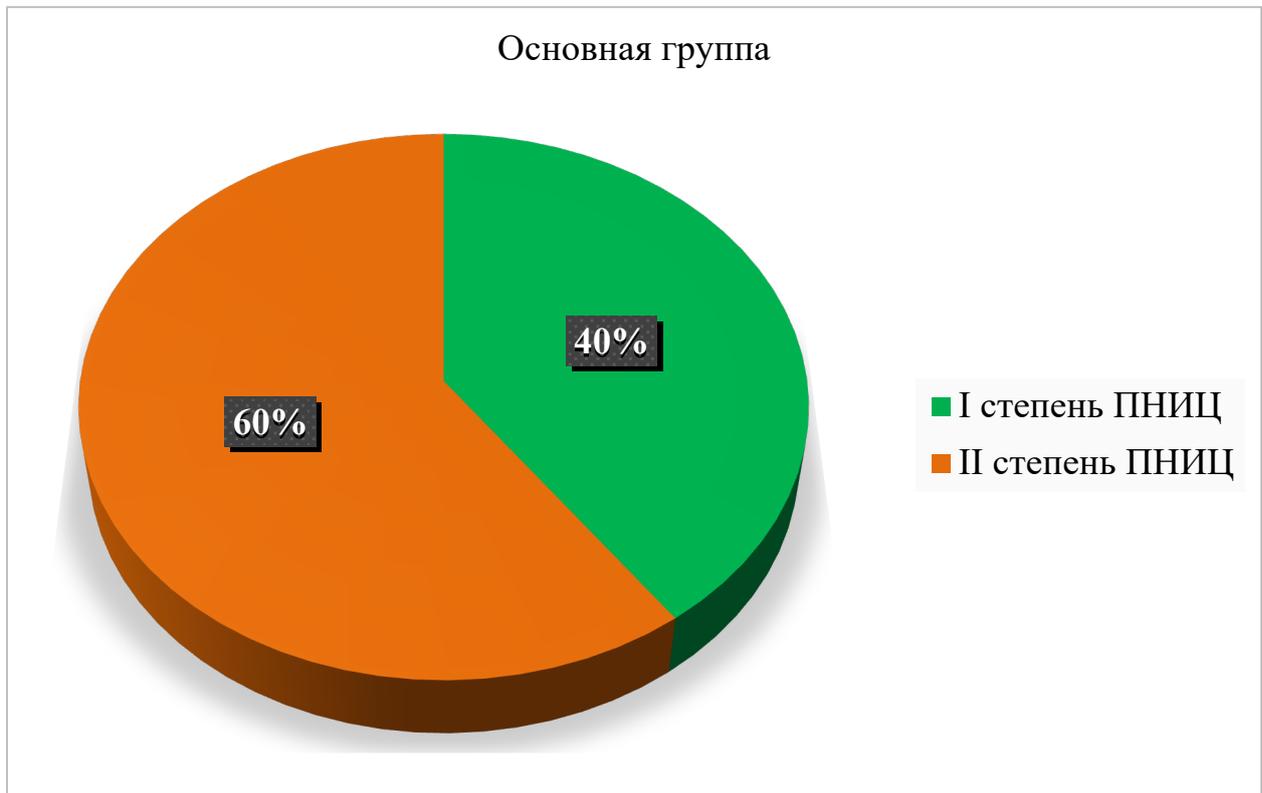


Рисунок 3.1.1 - Распределение пациентов по степени выраженности ПНИЦ в основной группе.

Остальные 60% пациентов основной группы имели ПНИЦ 2-й степени тяжести. У них наблюдалось более выраженное и стойкое онемение в конечностях, легкая слабость в кистях и стопах, а также более интенсивная и частая боль, хотя и не превышающая умеренной интенсивности. По сравнению с пациентами 1-й степени, они чаще отмечали ухудшение качества жизни и усталость. При объективном обследовании у них чаще выявлялись отеки кистей и голеней, а также гипестезия по типу «перчаток» и «носков».

В контрольной группе ПНИЦ 1-й степени тяжести была диагностирована у 37,8% пациентов. У них, как и в основной группе, преобладали жалобы на незначительное онемение в дистальных участках верхних и нижних конечностей

(пальцы), повышенную утомляемость, а при осмотре регистрировалось снижение сухожильных рефлексов.

У остальных 62,2% пациентов контрольной группы отмечалась ПНИЦ 2-й степени тяжести. В этих случаях онемение также носило более распространенный характер, часто охватывая всю поверхность кистей и стоп. Пациенты жаловались на болевые ощущения в конечностях и отмечали периодические затруднения при выполнении повседневных действий, особенно требующих мелкой моторики и сохранения равновесия (рис 3.1.2).



Рисунок 3.1.2 - Распределение пациентов по степени выраженности ПНИЦ в контрольной группе.

Таким образом, данные демонстрируют, что все пациенты, разделенные на 2 группы, имели схожие исходные условия в плане предшествующего лечения, количества циклов ХТ и временных интервалов между окончанием курса ХТ до начала исследования, имели схожую исходную симптоматику, а также равно соотносились по среднему возрасту, что позволяет рассматривать их как однородную группу для дальнейшего анализа эффективности реабилитационных мероприятий.

3.2 Динамика показателей оценки качества жизни после проведения курса высокоамплитудной импульсной магнитотерапии

При оценке исходного состояния качества жизни пациентов по опроснику EORTC-QLQ-C30 выявлено, что пациенты обеих групп демонстрировали достаточно высокие показатели по шкалам ролевой и физической функций. В основной группе медианные значения составили 84,3 [71,6; 91,3] балла для ролевой функции и 81,5 [68,6; 89,3] баллов для физической, тогда как в контрольной группе — 83,9 [71,2; 91,1] и 80,9 [68,3; 89,0] баллов соответственно. Эти данные свидетельствуют о сохранной способности пациентов выполнять повседневные задачи и работу, несмотря на некоторые затруднения.

Наибольшие нарушения отмечались в эмоциональной сфере: медианные значения 71,7 [56,1; 84,2] баллов в основной группе и 72,4 [56,8; 84,5] баллов в контрольной. Это указывает на умеренные эмоциональные расстройства, которые могли проявляться нестабильностью настроения, снижением мотивации и стрессоустойчивости.

Показатели когнитивной и социальной функций оставались относительно высокими и соответствовали легкой степени нарушений (основная группа: 83,1 [75,1; 90,2] и 83,7 [77,3; 89,2] баллов; контрольная: 83,7 [78,2; 89,4] и 83,2 [75,8; 91,3]) баллов. Однако пациенты отмечали эпизодическую забывчивость и небольшие сложности в социальных взаимодействиях, иногда с тенденцией к избеганию общения.

По данным симптоматических шкал, из симптомов больше всего пациентов в обеих группах беспокоили усталость, боль и бессонница. В основной группе их медианные значения составили 25,0 [12,2; 36,1], 15,9 [14,2; 20,1] и 24,9 [11,2; 35,1] баллов, в контрольной — 25,5 [12,5; 36,3], 15,4 [14,0; 19,9] и 24,1 [11,1; 34,9] баллов. Усталость приближалась к умеренной степени, проявляясь как эпизодически, так и постоянно, что в ряде случаев ограничивало повседневную активность. Боль имела легкий характер, а нарушения сна, хотя и классифицировались как легкие, по своим

параметрам были близки к умеренным, сопровождаясь трудностями засыпания и частыми пробуждениями.

Другие симптомы — запор, диарея и финансовые трудности — носили легкий или минимальный характер. Медианные значения по шкале запора составили 16,4 [10,4; 23,3] баллов в основной группе и 16,0 [10,1; 22,7] баллов в контрольной, что соответствует редким эпизодам затруднений. Показатели диареи (12,8 [7,9; 16,8] и 12,0 [7,1; 16,4] баллов) указывали на ее эпизодический характер, обычно не превышающий 1–2 эпизодов в день. Финансовые трудности (14,2 [8,3; 20,5] и 14,7 [8,5; 20,4] баллов) расценивались как незначительные. Тошнота и потеря аппетита изначально были слабо выражены и почти не беспокоили пациентов исследуемых групп. Показатели по этим шкалам в основной группе составили 3,8 [2,1; 5,5] и 6,9 [4,2; 8,9] баллов, в группе контроля: 3,4 [1,9; 5,7] и 6,7 [3,9; 8,7] баллов в группе контроля.

Общий статус здоровья в основной группе составил 54,1 [50,6; 67,3] балла, в контрольной — 57,1 [52,4; 69,8] балла, что соответствует умеренному снижению качества жизни. Таким образом, несмотря на относительную сохранность основных физических и когнитивных функций, пациенты испытывали эмоциональный дискомфорт и ряд симптоматических нарушений, которые влияли на их повседневное благополучие.

После курсового применения ВИМТ у пациентов в первой (основной) группе, в отличие от второй (контрольной) группы, выявлено более значимое улучшение показателей по функциональным и симптоматическим шкалам.

После курса реабилитации у пациентов основной группы было отмечено улучшение показателей физического функционирования: медианное значение достигло 89,2 [78,2; 93,7] баллов (Δ 9,4%, $p=0,010$), что свидетельствует о переходе от легких нарушений к пограничным с нормой показателям, практически без жалоб. В контрольной группе динамика оказалась менее выраженной – медианное значение составило 83,2 [65,1; 89,7] баллов (Δ 2,8%, $p=0,12$), что указывает лишь на минимальные положительные изменения, не приводящие к существенному улучшению состояния пациентов.

Аналогичная тенденция наблюдалась и в сфере ролевого функционирования: в основной группе показатели возросли до 92,4 [80,9; 94,3] баллов (Δ 9,6%, $p=0,009$), в то время как в контрольной группе улучшение было менее значительным – 86,1 [72,9; 92,1] балла (Δ 2,7%, $p=0,16$). Это означает, что пациенты контрольной группы по-прежнему периодически испытывали трудности при выполнении рабочих или бытовых обязанностей, тогда как в основной группе такие ограничения практически отсутствовали.

Наиболее заметные изменения произошли в эмоциональной сфере, которая изначально демонстрировала самые низкие показатели среди функциональных шкал. После реабилитации медианное значение в основной группе повысилось до 88,9 [78,4; 95,9] балла (Δ 24%, $p=0,0083$), что соответствует переходу от умеренных нарушений к легкой степени расстройств, близких к отсутствию жалоб. Пациенты этой группы редко испытывали тревогу или перепады настроения, и их эмоциональное состояние почти не влияло на повседневную жизнь. В контрольной группе динамика также имела положительный характер, но была менее выраженной – медианный показатель составил 80,1 [65,9; 90,1] балла (Δ 10,6%, $p=0,11$). Несмотря на переход от умеренных к легким нарушениям, пациенты этой группы чаще жаловались на тревожность и стресс, что периодически сказывалось на их повседневной активности.

Показатели шкал когнитивной и социальной функции в основной группе также претерпели положительные изменения и после курса ВИМТ соответствовали следующим значениям: 92,5 [87,3; 94,2] (Δ 11,31%, $p=0,0073$) и 94,9 [88,3; 96,5] (Δ 13,38%, $p=0,0062$) баллов, что свидетельствует о переходе легкой степени выраженности в минимальную степень нарушений. В группе контроля динамика по соответствующим шкалам была менее выраженной и составила: 88,4 [83,1; 90,0] баллов (Δ 5,6%, $p=0,1$) по когнитивным и 89,3 [82,5; 90,5] баллов (Δ 7,33%, $p=0,09$) по социальным функциям (рисунки 3.2.1 и 3.2.2).

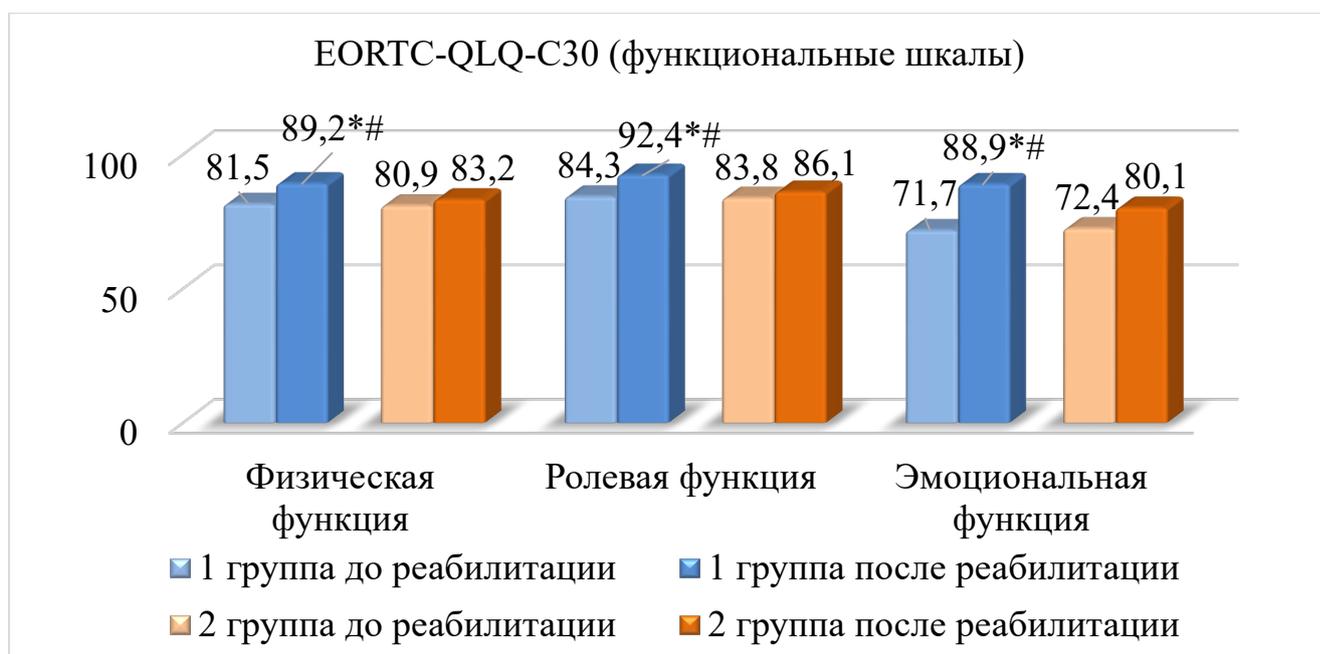


Рисунок 3.2.1 – Динамика показателей качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 (по данным функциональных шкал).

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

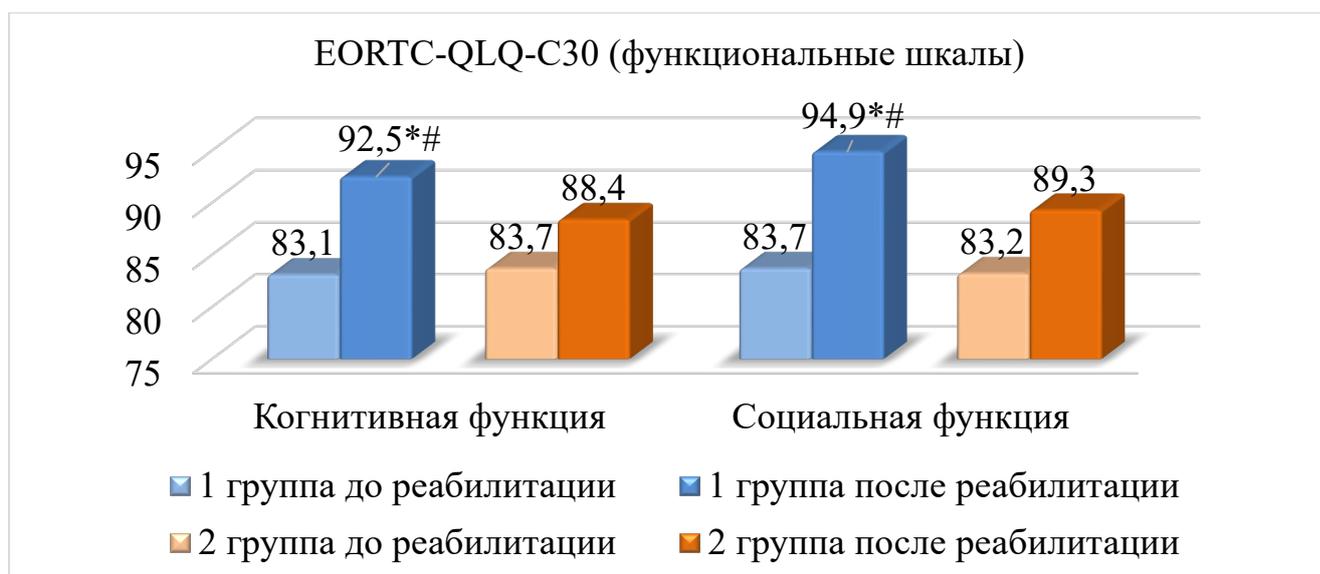


Рисунок 3.2.2 – Динамика показателей качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 (по данным функциональных шкал).

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

В основной группе наблюдалось достоверное снижение наиболее беспокоящих изначально симптомов - усталости, боли и бессонницы. После реабилитации показатели по этим шкалам в основной группе составили 12,3 [6,2; 18,4] (Δ 50,8%, $p=0,0022$), 8,3 [6,1; 9,7] (Δ 47,8%, $p=0,0063$) и 14,1 [8,4; 20,2] (Δ 43,3%, $p=0,0032$) балла соответственно, тогда как в контрольной группе значения оставались выше - 21,7 [11,9; 27,4] (Δ 14,9%, $p=0,11$) , 13,2 [11,7; 16,5] (Δ 14%, $p=0,12$) и 20,1 [10,7; 26,9] (Δ 16,6%, $p=0,14$) баллов. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом ($p<0,05$) уменьшении выраженности этих симптомов в основной группе: частая усталость снизилась до редких эпизодов слабости, болевые ощущения уменьшились до практически полного исчезновения, а нарушения сна сократились до редких пробуждений. В контрольной группе положительная динамика была менее выраженной и не привела к существенному уменьшению частоты проявления этих симптомов.

После курса процедур в основной группе было зафиксировано статистически значимое улучшение и по остальным симптоматическим шкалам по сравнению с контрольной группой. По шкале запора показатели составили 11,1 [7,6; 14,6] балла (Δ 32,32%, $p=0,014$) в основной группе против 15,2 [9,8; 19,7] баллов (Δ 5,0%, $p=0,32$) в контрольной. Динамика показателей по диарее также продемонстрировали лучшие результаты в основной группе – 8,9 [5,1; 12,2] балла (Δ 30,47%, $p=0,009$) по сравнению с 11,1 [6,9; 14,6] балла (Δ 7,5%, $p=0,14$) в контрольной группе. Наиболее выраженная разница наблюдалась по шкале финансовых трудностей: в основной группе показатель снизился до 7,3 [4,1; 10,2] баллов (Δ 48,59%, $p=0,0029$), тогда как в контрольной группе оставался на уровне 12,9 [8,1; 18,4] баллов (Δ 12,24%, $p=0,08$). Тошнота и потеря аппетита, которые изначально мало беспокоили пациентов, также показали более выраженную положительную динамику в основной группе: баллы составили 1,1 [0,6; 2,3] (Δ 71,05%, $p=0,0011$) и 3,2 [1,6; 5,1] (Δ 53,62%, $p=0,0054$). В контрольной группе эти баллы были равными 2,9 [1,6; 4,3] (Δ 14,7%, $p=0,09$) в случае тошноты и 4,9 [3,2; 7,1] (Δ 26,9%, $p=0,06$) по шкале потери аппетита (рисунки 3.2.3 и 3.2.4).

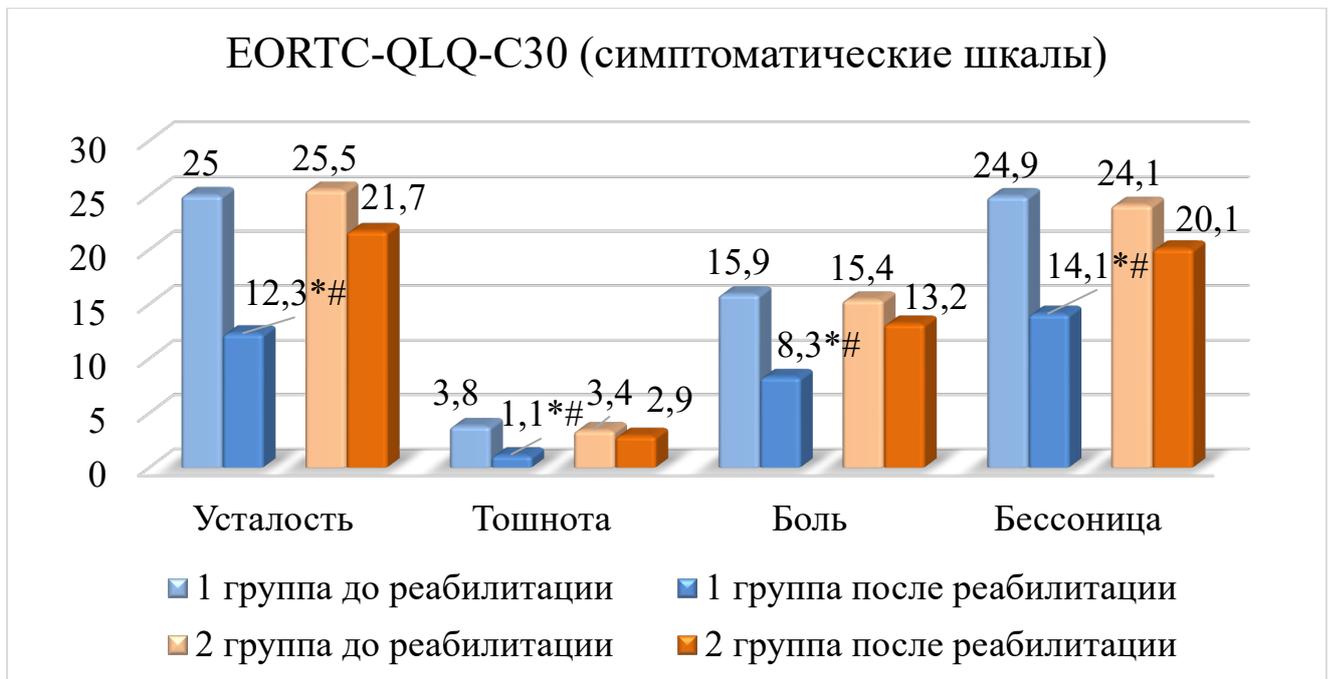


Рисунок 3.2.3 – Динамика показателей качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 (по данным симптоматических шкал).

Примечание: *# $p < 0,05$ - анализ различий проведен с помощью критериев Вилкоксона и Манна-Уитни.

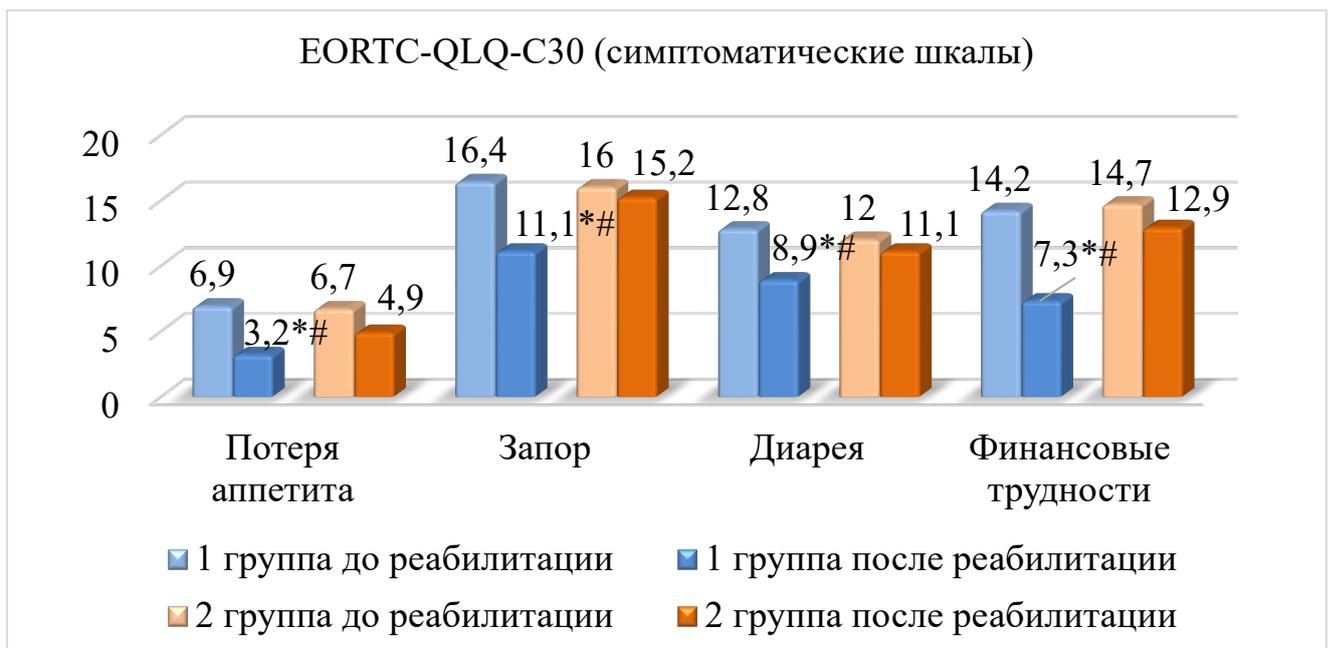


Рисунок 3.2.4 – Динамика показателей качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 (по данным симптоматических шкал).

Примечание: *# $p < 0,05$ - анализ различий проведен с помощью критериев Вилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты исследования показали улучшение общего статуса здоровья в обеих группах. В основной группе медианный показатель достиг 78,3 [69,8; 84,2] балла (Δ 44,73%, $p=0,0076$), что свидетельствует о переходе от умеренных нарушений качества жизни к легкой степени выраженности. В контрольной группе также наблюдался положительный эффект - показатель составил 65,8 [59,8; 72,1] баллов (Δ 15,3%, $p=0,11$), однако улучшение было менее выраженным (рисунок 3.2.5).

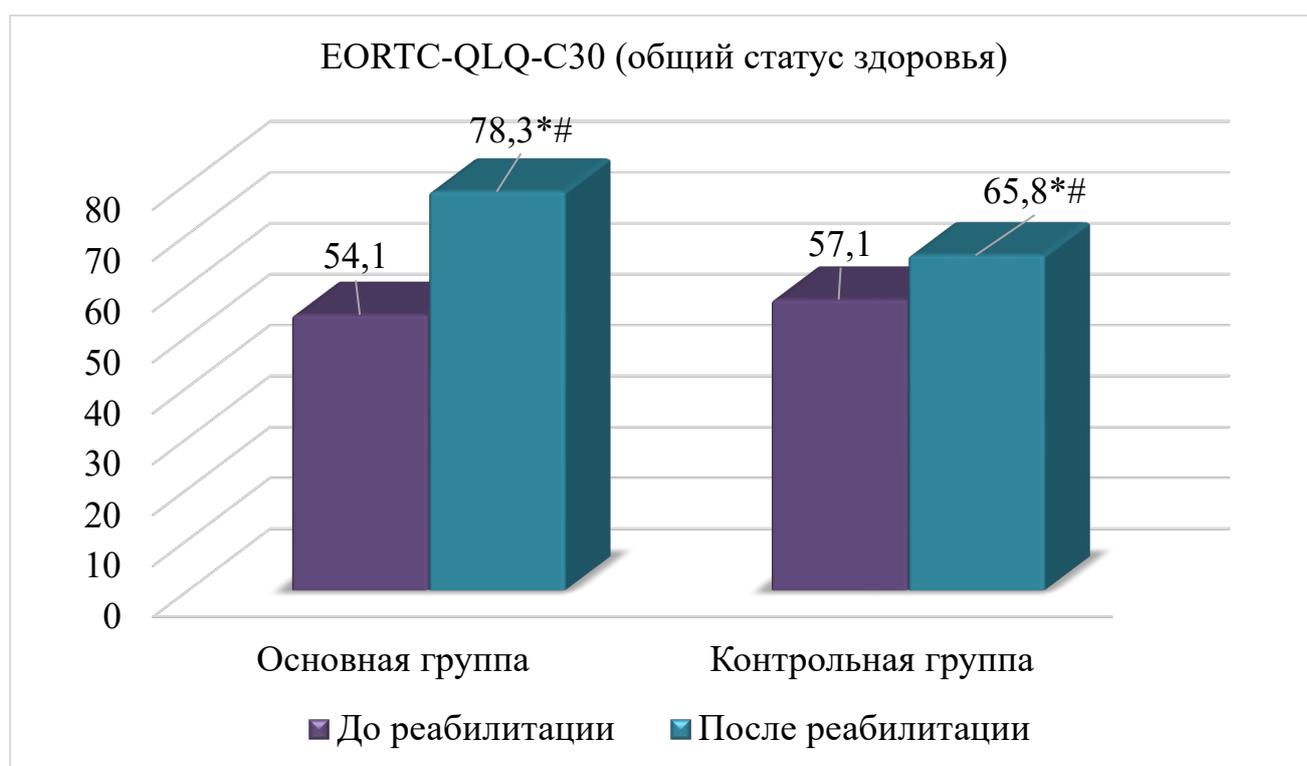


Рисунок 3.2.5 – Динамика показателей качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 (глобальное качество жизни).

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p<0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

Проведенное исследование с использованием опросника EORTC-QLQ-C30 (версия 3) продемонстрировало статистически значимые различия в динамике показателей между группами. Пациенты основной группы, прошедшие курс реабилитации с применением ВИМТ, показали достоверно ($p<0,05$) более

выраженное улучшение по всем функциональным и симптоматическим шкалам, по сравнению с контрольной группой.

Процедуры высокоамплитудной импульсной магнитотерапии показали хорошую переносимость у пациентов основной группы, не вызывая значительных побочных реакций.

Лишь в редких случаях в начале курса, преимущественно после первых сеансов, у четверых пациентов (8,9%) отмечалось незначительное и кратковременное усиление симптомов, таких как болевые ощущения и парестезии ("мурашки"). Однако эти явления полностью исчезали после нескольких процедур и более не повторялись.

3.3 Динамика показателей выраженности периферической нейропатии, индуцированной приемом цитостатиков, у пациентов после курса процедур высокоамплитудной импульсной магнитотерапии

Используя опросник EORTC QLQ-CIPN20, у всех наблюдаемых пациентов проводилась оценка симптомов ПНИЦ. Опросник включает три основные шкалы: сенсорные, моторные и вегетативные симптомы.

До проведения курса ВИМТ были получены следующие результаты: значение по шкале сенсорных нарушений составило 44,7 [36,1; 51,1] баллов в основной и 46,2 [36,8; 52,4] балла в контрольной группе соответственно, что указывает на наличие умеренно выраженных сенсорных нарушений. Такие симптомы могут включать онемение, покалывание, ощущение «мурашек», повышенную чувствительность к прикосновениям или боли в конечностях. Эти проявления характерны для поражения периферических нервов и могут значительно влиять на повседневную активность пациентов.

Медианный балл по моторной шкале составил 26,3 [18,4; 31,2] в основной и 26,9 [18,1; 31,9] в контрольной группе соответственно, что свидетельствует о наличии нарушений легкой степени тяжести. Моторные симптомы могут проявляться в виде мышечной слабости, затруднений при выполнении точных

движений (например, застегивание пуговиц или удержание мелких предметов), а также проблем с координацией. Такие нарушения могут ограничивать физическую активность и снижать качество жизни пациентов.

Срединный балл по шкале вегетативных нарушений составил 27,2 [19,8; 34,5] в первой группе и 26,3 [18,2; 34,1] во второй группе, что также указывает на нарушения легкой степени тяжести. Вегетативные симптомы могут включать головокружение, изменения потоотделения, колебания артериального давления или нарушения работы мочевого пузыря. Несмотря на их низкую выраженность, эти симптомы также требуют внимания, так как могут косвенно влиять на общее самочувствие пациентов.

У 42,3% обследуемых пациентов признаки ПНИЦ преимущественно наблюдались в дистальных отделах верхних конечностей, то есть в кистях и пальцах рук. У 57,7% пациентов симптомы были более выражены в нижних конечностях, больше затрагивая стопы и пальцы ног.

Полученные данные свидетельствовали о том, что у наблюдаемых пациентов присутствовали умеренные сенсорные и легкие моторные и вегетативные нарушения, характерные для ПНИЦ. При этом сенсорные симптомы выражены несколько сильнее, чем моторные, что соответствует типичной клинической картине ПНИЦ. Вегетативные нарушения, хотя и присутствуют, но также выражены слабее и, оказывают меньшее влияние на повседневную жизнь пациентов, чем сенсорные нарушения.

После проведения реабилитации с применением ВИМТ у пациентов основной группы было отмечено значительное улучшение состояния как по субъективным, так и по объективным показателям. Пациенты отмечали положительную динамику, выражающуюся в снижении интенсивности таких симптомов, как онемение и слабость в конечностях. Эти изменения свидетельствуют об эффективности проведенного лечения и улучшении функционального состояния периферической нервной системы.

Для оценки динамики симптомов ПНИЦ, был повторно использован опросник EORTC QLQ-CIPN20. По результатам обследования пациентов основной

группы были получены следующие данные: выраженность сенсорных симптомов снизилась до 29,8 [19,4; 35,8] баллов (Δ 33,3%, $p=0,0014$), что указывает на значимое снижение выраженности сенсорных нарушений по сравнению с исходными показателями и их переходе из умеренной в легкую степень тяжести.

По моторным симптомам балл составил 18,2 [12,3; 23,1] (Δ 30,8%, $p=0,0099$), что также свидетельствует об улучшении моторных функций и о переходе нарушений легкой степени тяжести в минимальные нарушения, которые часто могли протекать почти бессимптомно.

По результатам, полученным при анализе шкалы вегетативных нарушений, медианное значение составило 18,7 [11,3; 24,7] баллов (Δ 31,3%, $p=0,0073$), что также указывает на переход нарушений легкой степени тяжести в минимальную степень нарушений.

В контрольной группе не было зафиксировано существенных изменений в оценке указанных выше показателей. Баллы по сенсорной, моторной и вегетативным шкалам составили 40,3 [33,9; 49,1] (Δ 12,8%, $p=0,05$), 25,4 [17,2; 30,7] (Δ 5,6%, $p=0,08$) и 23,7 [16,9; 32,5] (Δ 3,8%, $p=0,12$) баллов соответственно. Это свидетельствует об отсутствии значимой динамики в состоянии пациентов по сравнению с основной группой, где отмечалось более выраженное улучшение по всем шкалам. В контрольной группе уровни сенсорных, моторных и вегетативных симптомов оставались достаточно стабильными и почти соответствовали исходным значениям.

Полученные результаты демонстрируют положительную динамику в состоянии пациентов после клинического вмешательства. Уменьшение баллов по всем шкалам опросника EORTC QLQ-CIPN20 указывает на снижение интенсивности симптомов ПНИЦ, что подтверждает эффективность примененного физиотерапевтического метода лечения и свидетельствует об улучшении функциональных возможностей пациентов и повышении качества жизни.

Таким образом, согласно данным опросника EORTC QLQ-CIPN20, у пациентов основной группы была зафиксирована статистически значимая положительная динамика в снижении симптомов ПНИЦ по сравнению с

контрольной группой. Это улучшение проявилось комплексно и затронуло все ключевые аспекты: уменьшилась выраженность сенсорных нарушений (таких как онемение, парестезии («мурашки»), гиперестезия и боль), моторного дефицита (возросла мышечная сила, улучшились мелкая моторика, стабильность походки, равновесие и общая координация движений), а также вегетативных расстройств (сократилась частота головных болей, головокружений, патологического потоотделения, стабилизировались функции тазовых органов). Данные в сравнении по группам представлены в таблице 3.3.1

Таблица 3.3.1 - Результаты реабилитации пациентов с ПНИЦ по опроснику EORTC QLQ – CIPN20

Период наблюдения	Группа 1 (основная) n=45	Группа 2 (контрольная) n=45
EORTC QLQ – CIPN20 Сенсорная шкала		
До реабилитации	44,7 [36,1; 51,1]	46,2 [36,8; 52,4]
После реабилитации	29,8 [19,4; 35,8]* #	40,3 [33,9; 49,1]
EORTC QLQ – CIPN20 Моторная шкала		
До реабилитации	26,3 [18,4; 31,2]	26,9 [18,1; 31,9]
После реабилитации	18,2 [12,3; 23,1]* #	25,4 [17,2; 30,7]
EORTC QLQ – CIPN20 Вегетативная шкала		
До реабилитации	27,2 [19,8; 34,5]	26,3 [18,1; 34,1]
После реабилитации	18,7 [11,3; 24,7]* #	23,7 [16,9; 32,5]

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

По шкале СТСАЕ версия 5.0 степень тяжести ПНИЦ в основной группе снизилась у 23 пациентов (51,1%; 29 пациентов (64,4%) – 1 степень, 10 пациентов (22,2%) – 2 степень), причем у 6 пациентов (13,3%) симптомы почти полностью исчезли, в то время как в группе контроля снижение степени нейропатии

наблюдалось только у 8 пациентов (17,8%).

3.4 Оценка динамики показателей уровня тревожности и депрессии после проведения курса высокоамплитудной импульсной магнитотерапии

Согласно данным, полученным с использованием шкалы HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии), до начала проведения реабилитационных мероприятий у пациентов обеих групп был выявлен повышенный уровень тревожности и депрессии. В основной группе средний показатель тревожности составил 8,9 [7,4; 9,9] баллов, что указывает на наличие субклинической тревожности. В контрольной группе этот показатель был схожим и составил 8,8 [7,32; 9,81] баллов, что также свидетельствует о субклиническом уровне тревожности у пациентов.

Что касается уровня депрессии, то в основной группе средний балл составил 8,3 [6,75; 9,51], что соответствует субклинической депрессии. В контрольной группе показатель депрессии был немного ниже, но также оставался в зоне субклинической депрессии — 8,2 [6,72; 9,45] баллов. Эти данные указывают на то, что пациенты обеих групп до начала реабилитации испытывали психологический дискомфорт, связанный как с тревожными состояниями, так и с симптомами депрессии.

После проведения реабилитационных мероприятий оценка по шкале HADS продемонстрировала статистически значимую динамику в основной группе пациентов. Уровень тревожности в этой группе снизился до 6,1 [5,4; 6,82] баллов (Δ 31,5%, $p=0,0094$), что по градации оценки результатов свидетельствует о переходе от субклинической тревоги к состоянию, близкому к отсутствию симптомов. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении депрессии: средний балл уменьшился до 5,26 [5,1; 7,37] (Δ 36,7%, $p=0,0085$), вследствие чего произошел переход от цифр, свидетельствовавших о субклинической депрессии, к показателям отсутствия депрессии. Данные результаты отражают снижение

эмоциональной нагрузки и улучшение психологического состояния пациентов, которые практически не испытывали затруднений, связанных с депрессией.

В отличие от основной группы, в контрольной группе значимых и достоверных ($p > 0,05$) позитивных изменений зафиксировано не было. Напротив, здесь отмечена тенденция к ухудшению показателей: уровень тревожности увеличился с 8,8 [7,32; 9,81] до 8,9 [7,39; 9,93] баллов, а депрессии — с 8,2 [6,72; 9,45] до 8,4 [6,85; 9,52] баллов. Это указывает на сохранение, а в некоторых случаях и усугубление психоэмоционального состояния пациентов, не получавших реабилитационных вмешательств (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1 - Динамика показателей тревожности и депрессии у пациентов с ПНИЦ по данным HADS до/после реабилитации

Период наблюдения	Группа 1 (основная)	Группа 2 (контрольная)
HADS / Шкала тревожности		
До реабилитации	8,9 [7,4; 9,9]	8,8 [7,32; 9,81]
После реабилитации	6,1 [5,4; 6,82]* #	8,9 [7,39; 9,93]
HADS Шкала депрессии		
До реабилитации	8,3 [6,75; 9,51]	8,2 [6,72; 9,45]
После реабилитации	5,26 [5,1; 7,37]* #	8,4 [6,85; 9,52]

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

Согласно проведенному исследованию, оценка степени депрессии с использованием Шкалы Бека показала сопоставимые результаты с данными, полученными по шкале HADS. В основной группе пациентов до курса реабилитации был зафиксирован средний балл 13,7 [11,2; 15,6], что соответствует легкому уровню депрессии. Аналогичные показатели наблюдались и в контрольной группе до начала исследования – 13,3 [10,9; 15,3] баллов.

После проведения курса ВИМТ в основной группе было отмечено значимое улучшение: средний балл снизился до 8,5 [6,6; 11,3] (Δ 38%, $p=0,0063$), что указывает на переход от легкой степени депрессии к показателям нормы. В то же время в контрольной группе, не получавшей физиотерапевтических процедур, динамика оказалась несущественной. Средний балл остался на прежнем уровне – 13,4 [10,9; 15,6], сохраняя диагностическую картину легкой депрессии, и даже указывая на небольшое ухудшение показателей (рисунок 3.4.1)

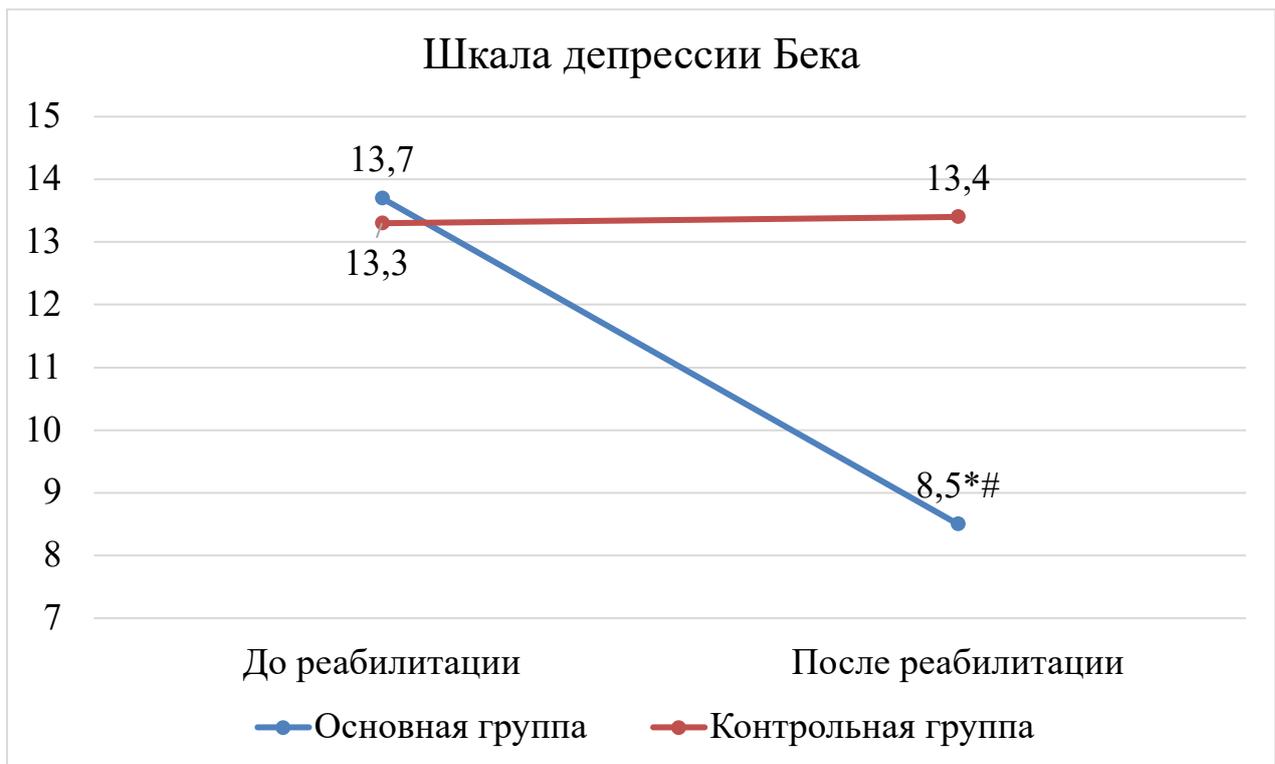


Рисунок 3.4.1 Динамика показателей депрессии у пациентов с ПНИЦ по данным шкалы Бека до/после реабилитации

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p<0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

Таким образом, применение ВИМТ продемонстрировало клинически значимый эффект в снижении выраженности депрессивной симптоматики, тогда как отсутствие физиотерапевтического вмешательства не привело к достоверным изменениям в состоянии пациентов контрольной группы. Полученные данные

согласуются с результатами, зафиксированными при помощи шкалы HADS. После курса ВИМТ у пациентов основной группы было отмечено значительное снижение нежелательных явлений, ассоциированных с повышенной тревожностью и депрессией, это способствовало стабилизации эмоционального фона, повышению работоспособности, снижению утомляемости и улучшению устойчивости к стрессовым факторам.

3.5 Динамика показателей в системе микроциркуляции после проведения курса высокоамплитудной импульсной магнитотерапии

По данным ЛДФ до вмешательства у 42,3% пациентов с преимущественным поражением верхних конечностей было установлено увеличение вклада миогенных и нейрогенных колебаний в общий уровень вазомоций. Наблюдалось наличие эндотелиальной дисфункции. Выявлено увеличение вклада кардиальных колебаний, что свидетельствует об усилении притока в микроциркуляторное русло артериальной крови. Преобладание осцилляций в диапазоне 0,01 Гц (эндотелиального происхождения), в сочетании с высокоамплитудными кардиальными колебаниями подтверждает наличие дилатации мелких артерий и крупных артериол. Также были выявлены нарушения в веноулярном отделе микроциркуляторного русла в виде затруднения оттока крови. Чаще всего этот тип микроциркуляторных нарушений наблюдался у пациентов с поражением верхних конечностей.

После проведенного физиотерапевтического вмешательства у пациентов первой группы с нарушениями в системе микроциркуляции в виде вазодилатации артериол и с преимущественным поражением верхних конечностей установлена положительная динамика показателей ЛДФ. Выявлено достоверное улучшение вклада миогенных, нейрогенных и эндотелиальных колебаний, что способствовало улучшению кровотока в капиллярах и артериолах. В контрольной группе значимых изменений вышеуказанных показателей не наблюдалось.

У пациентов основной группы была зарегистрирована более значимая положительная динамика в нормализации показателя нейрогенных ритмов. Это проявлялось в достоверном снижении амплитуды колебаний с 19,02 [17,8; 19,8] % до 17,2 [16,7; 17,8] % (Δ 9,9%, $p=0,01$), тогда как в контрольной группе изначальный результат составил 19,68 [18,5; 20,9] %, в конце исследования – 18,99 [17,0; 19,8] % (Δ 3,5%, $p=0,09$). Полученные данные свидетельствуют о более эффективном уменьшении избыточной симпатической активности у пациентов, получавших курс ВИМТ (рисунок 3.5.1).

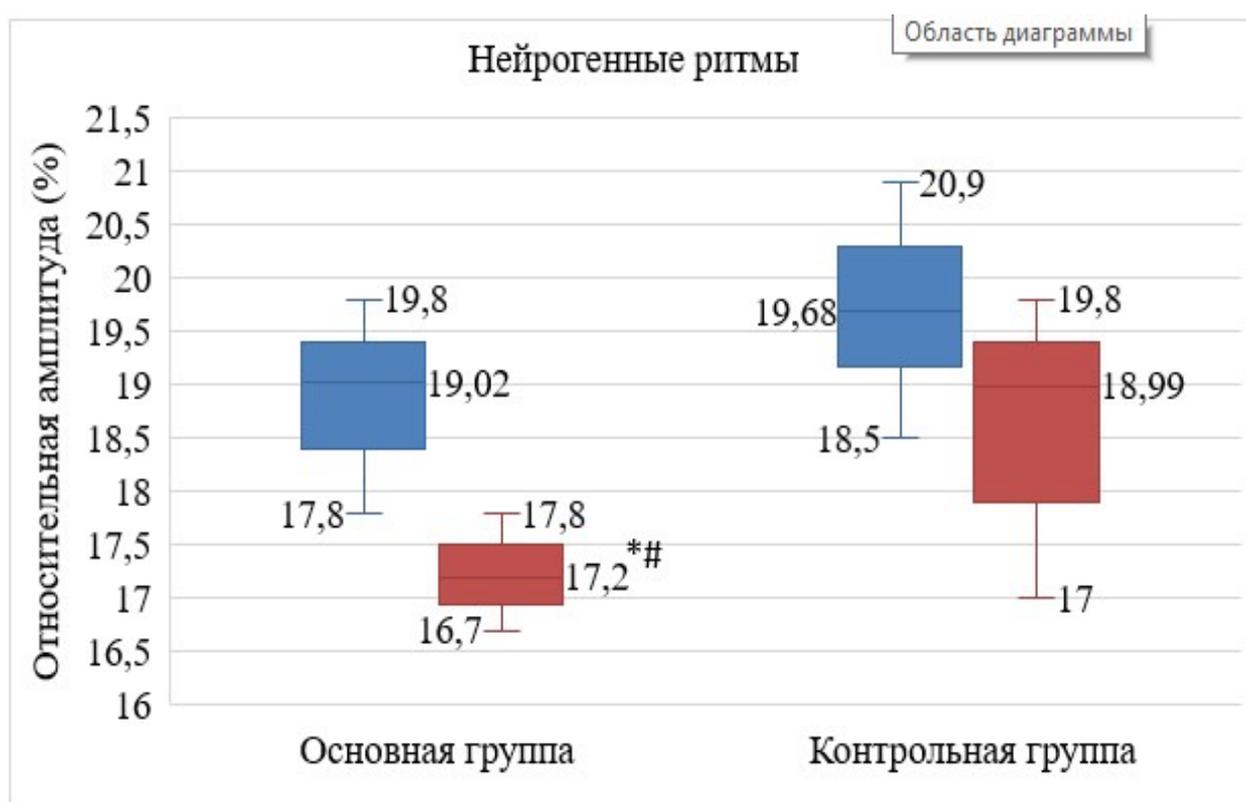


Рисунок 3.5.1 – Динамика нейрогенных ритмов у пациентов с нарушениями в системе микроциркуляции в виде вазодилатации артериол и с преимущественным поражением верхних конечностей.

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p<0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

Наблюдаемое более значительное снижение исходно повышенного уровня

относительной амплитуды миогенных ритмов в основной группе с (18,11 [17,6; 18,7] %) до 16,16 [15,7; 16,5] %; Δ 10,77%, $p=0,0078$) по сравнению с контрольной (с 18,78 [17,6; 19,1] % до 18,23 [16,8; 18,9] %; Δ 2,9%, $p=0,13$) свидетельствует о более выраженном снижении повышенного периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, перфузионного давления под воздействием ВИМТ (рисунок 3.5.2).

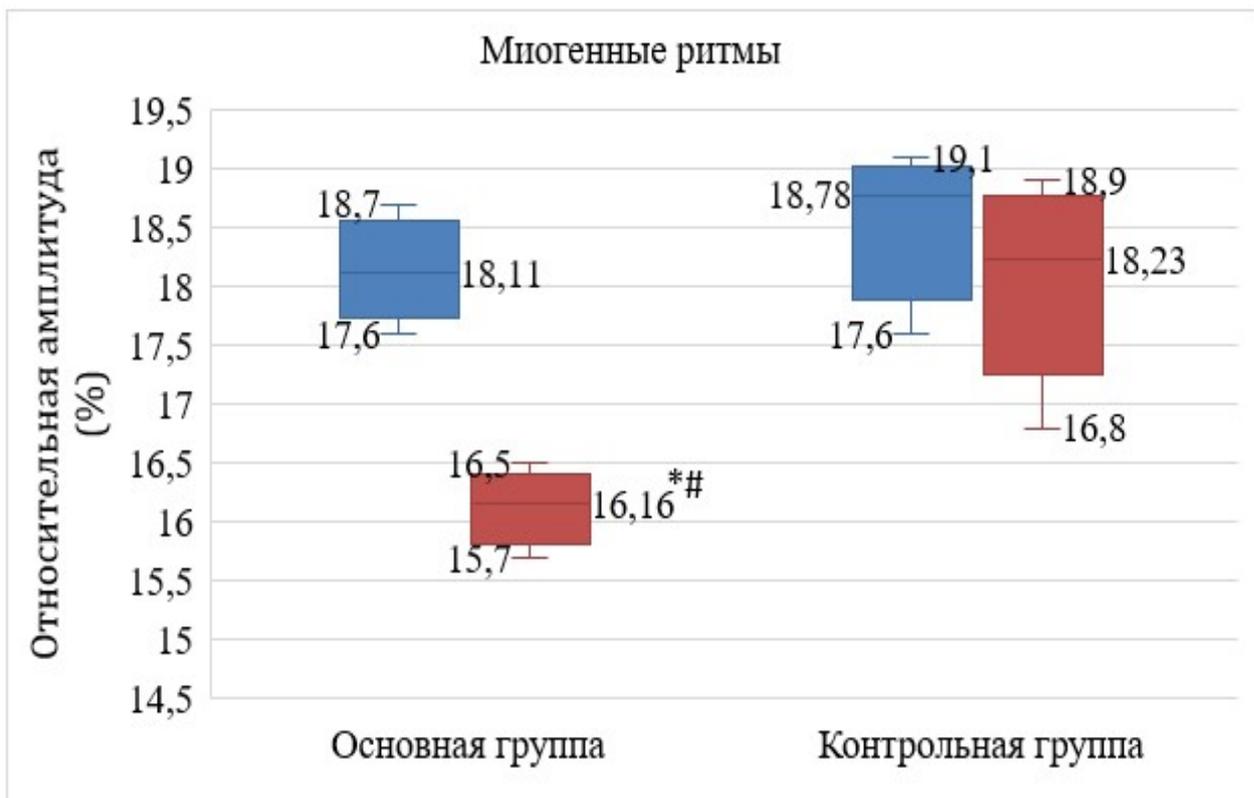


Рисунок 3.5.2 – Динамика миогенных ритмов у пациентов с нарушениями в системе микроциркуляции в виде вазодилатации артериол и с преимущественным поражением верхних конечностей.

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p<0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

В отношении дыхательных ритмов было отмечено следующее: у пациентов основной группы после курса ВИМТ произошло снижение показателя с 12,05 [11,7; 12,5] % до 10,04 [9,7; 10,4] % (Δ 16,68%, $p=0,0033$), что свидетельствует об

уменьшении венозного застоя в системе микроциркуляции. В контрольной группе динамика показателя была менее незначительной (с 12,08 [11,7; 12,3] % до 11,45 [10,08; 12,0] %; Δ 5,22%, $p=0,09$), что указывает на отсутствие существенных положительных изменений (рисунок 3.5.3).

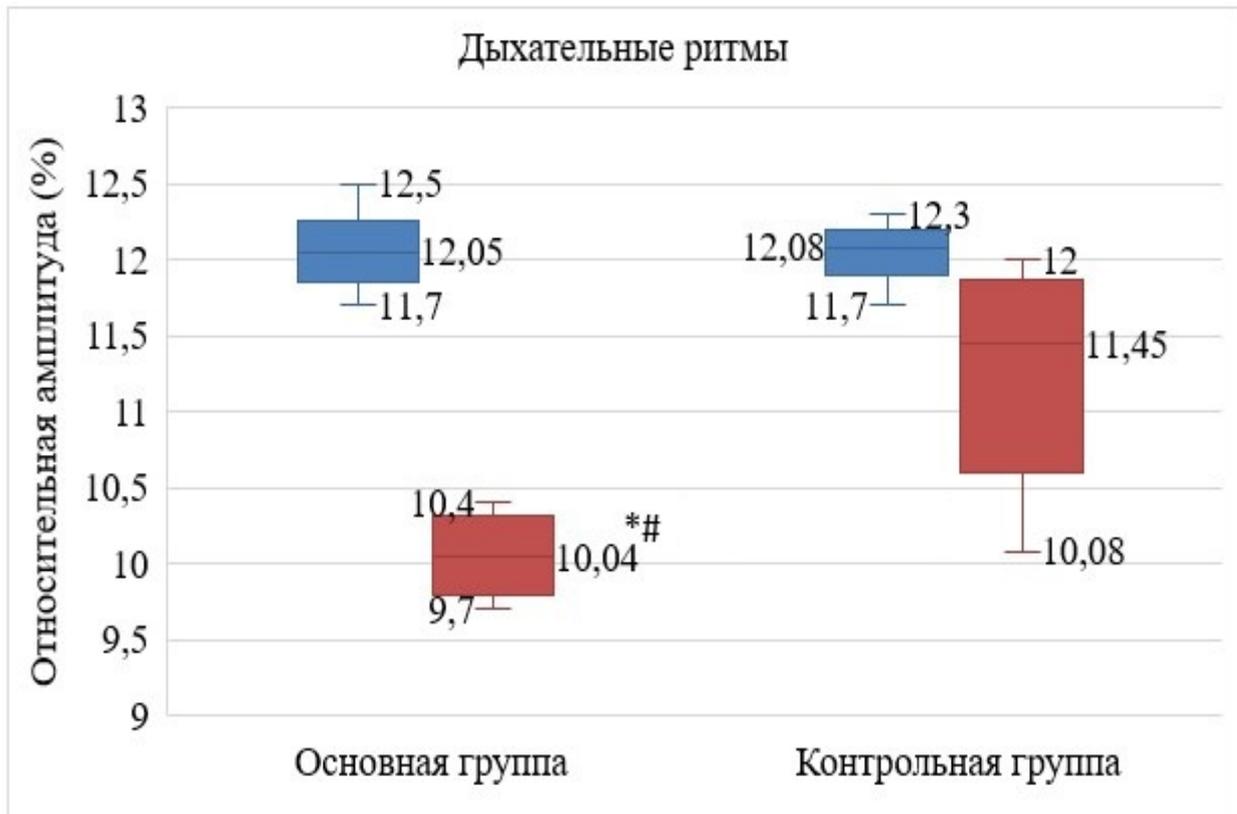


Рисунок 3.5.3 – Динамика дыхательных ритмов у пациентов с нарушениями в системе микроциркуляции в виде вазодилатации артериол и с преимущественным поражением верхних конечностей.

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p<0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

Наблюдаемое снижение амплитуды эндотелиального ритма в основной группе (с 16,4 [14,9; 17,2] % до 14,6 [13,8; 15,3] %; Δ 10,98%, $p=0,0032$) свидетельствует о положительной динамике в виде уменьшения эндотелиальной дисфункции и улучшения механизмов вазодилатации. В то же время, незначительное снижение данного показателя в контрольной группе (с 16,2 [14,9;

17,1] % до 15,9 [14,3; 16,9] %; Δ 1,85%, $p=0,21$) позволяет констатировать отсутствие существенных улучшений в состоянии эндотелия у этих пациентов (рисунок 3.5.4).

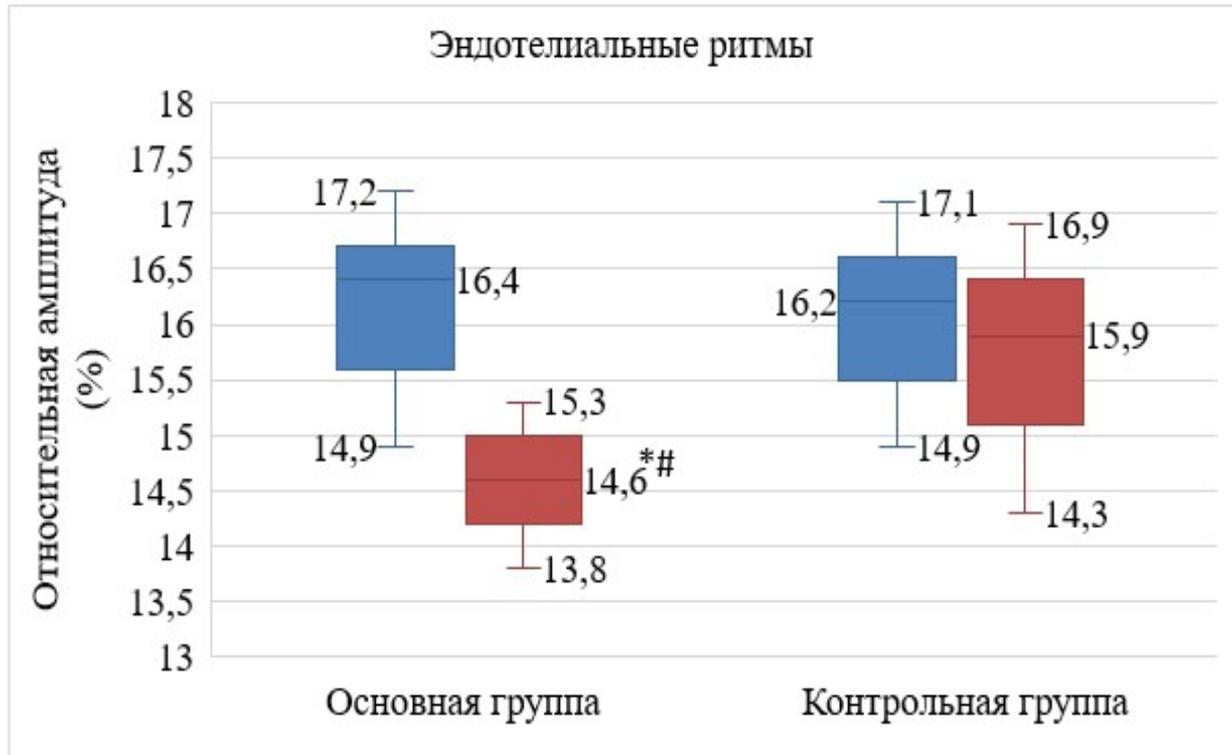


Рисунок 3.5.4 – Динамика эндотелиальных ритмов у пациентов с нарушениями в системе микроциркуляции в виде вазодилатации артериол и с преимущественным поражением верхних конечностей.

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p<0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

Демонстрируемое в основной группе снижение относительной амплитуды сердечных ритмов (с 10,58 [9,8; 11,1] % до 7,8 [7,2; 8,3] %; Δ 26,28%, $p=0,0044$) также убедительно свидетельствует о снижении периферического сосудистого сопротивления и повышении эластичности сосудистой стенки. В то же время, незначительная динамика данного показателя в контрольной группе (с 10,43 [9,7; 11,0] % до 10,1 [9,3; 10,9] %; Δ 3,16%, $p=0,19$) указывает на отсутствие явной положительной динамики исследуемого параметра (рисунок 3.5.5).

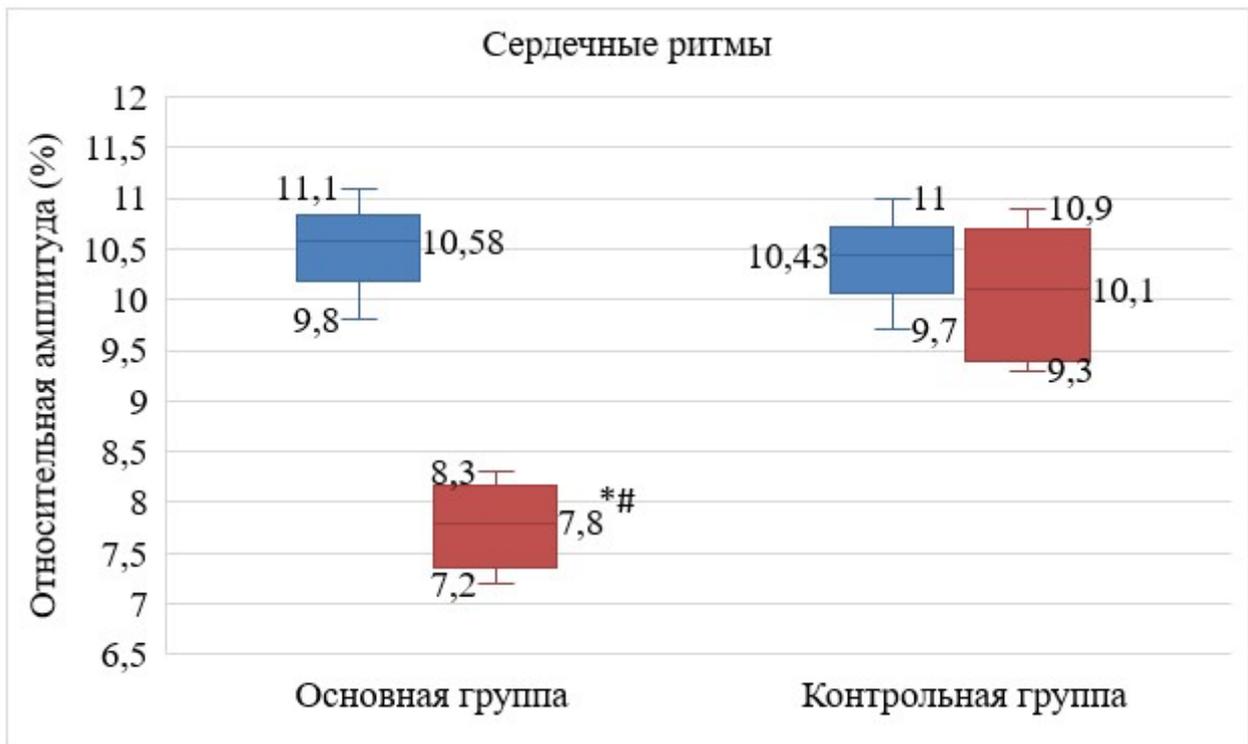


Рисунок 3.5.5 – Динамика кардиальных ритмов у пациентов с нарушениями в системе микроциркуляции в виде вазодилатации артериол и с преимущественным поражением верхних конечностей.

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

У 57,7% пациентов с преимущественным поражением нижних конечностей имело место снижение вклада миогенных, нейрогенных и эндотелиальных вазомоций, что предполагает наличие спастических явлений в артериолах и низкую перфузию.

У обследуемых пациентов основной группы со спастическими явлениями в системе микроциркуляции с преимущественным поражением нижних конечностей также наблюдалась явная положительная динамика показателей ЛДФ, что выражалось в улучшении функции эндотелия (повышение с 9,1 [8,8; 10,0] % до 14,4 [13,8; 15,3] %; Δ 58,24%, $p=0,0014$), увеличении изначально сниженных осцилляций миогенного диапазона (повышение с 10,2 [9,8; 11,0] % до 14,7 [13,8; 16,5] %; Δ 44,12% , $p=0,0035$) и нейрогенных ритмов (повышение с 9,9 [9,6; 11,0] % до 16,9

[15,9; 17,2] %; Δ 70,71%, $p=0,0013$), а также снижении вклада дыхательных (уменьшение с 9,2 [8,9; 10,0] % до 8,15 [7,9; 9,0] %; Δ 11,41%, $p=0,012$) и сердечных (уменьшение с 7,0 [6,7; 8,0] % до 6,0 [5,2; 6,4] %; Δ 14,29%, $p=0,024$) ритмов, что свидетельствует об устранении констрикции прекапилляров и увеличении нутритивного кровотока. У обследуемых контрольной группы не было выявлено достоверных ($p>0,05$) изменений показателей ЛДФ (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1 - Динамика показателей ЛДФ у пациентов со спастическими явлениями в системе микроциркуляции и преимущественным поражением нижних конечностей

Исследуемый показатель $A_{max}/3 \sigma \times 100\%$	1 группа (основная) n=45		2 группа (контрольная) n=45	
	До реабилитации	После реабилитации	До реабилитации	После реабилитации
Эндотелиальные ритмы ($A_{\Sigma}/3 \sigma \times 100\%$)	9,1 [8,8; 10,0]	14,4 [13,8; 15,3] * #	9,2 [8,9; 10,1]	9,9 [9,0; 10,3]
Нейрогенные ритмы ($A_n/3 \sigma \times 100\%$)	9,9 [9,6; 11,0]	16,9 [15,9; 17,2] *#	9,68 [9,5; 11,0]	10,1 [9,7; 11,0]
Миогенные ритмы ($A_m/3 \sigma \times 100\%$)	10,2 [9,8; 11,0]	14,7 [13,8; 16,5] * #	10,78 [9,9; 11,0]	11,1 [10,2; 12,0]
Дыхательные ритмы ($A_d/3 \sigma \times 100\%$)	9,2 [8,9; 10,0]	8,15 [7,9; 9,0] *#	9,08 [8,8; 10,0]	8,65 [7,9; 9,6]
Сердечные ритмы ($A_c/3 \sigma \times 100\%$)	7,0 [6,7; 8,0]	6,0 [5,2; 6,4] *#	7,58 [6,9; 8,0]	7,25 [6,8; 8,0]

Примечание: * $p<0,05$ в сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона), # $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Проведение курса ВИМТ у пациентов основной группы привело к значительному улучшению функции микрососудистого русла, что выражалось в

виде нормализации тонуса изначально дилатированных капилляров верхних конечностей и уменьшение сосудистого спазма в нижних конечностях. Данные изменения клинически проявились регрессом периферических отеков, уменьшением болевого синдрома, а также снижением частоты жалоб на зябкость кистей и стоп.

3.6 Оценка динамики показателей электронейромиографии

До курса реабилитации обе группы пациентов имели статистически сопоставимые показатели ЭНМГ, что обеспечивает валидность последующего сравнения эффективности терапии. Выявленные изменения характерны для смешанной нейропатии с преобладанием аксонального компонента: заметное снижение амплитуд потенциалов, умеренное снижение скоростей проведения, что указывает на более выраженное поражение сенсорных волокон.

На основании проведенного анализа динамики показателей ЭНМГ у пациентов с ПНИЦ верхних конечностей можно сделать вывод о выраженном положительном влиянии курса ВИМТ на функциональное состояние периферических нервов в основной группе. Полученные данные демонстрируют значительное улучшение состояния как сенсорных, так и моторных волокон срединного и локтевого нервов, что свидетельствует о восстановлении нервной проводимости, в частности на аксональном уровне.

Наиболее заметные изменения наблюдались в сенсорных волокнах, где амплитуда потенциалов действия в основной группе увеличилась на 24,77-34,43% ($p < 0,05$), а скорость проведения импульса возросла на 7,0-9,84% ($p < 0,05$). Эти показатели превышают минимальные колебания в контрольной группе, где изменения были статистически незначимыми. Такой выраженный прирост амплитуды сенсорного ответа указывает на восстановление функции поврежденных аксонов, что клинически проявлялось уменьшением парестезий, онемения и других сенсорных нарушений. Улучшение скорости проведения, в свою очередь, говорит о частичном восстановлении миелиновых оболочек и

оптимизации проведения импульса по сохранившимся волокнам.

Моторные волокна также показали положительную динамику, хотя и менее выраженную, что соответствует типичному течению ПНИЦ, при которой тонкие сенсорные волокна поражаются раньше и сильнее. Тем не менее, увеличение амплитуды моторного ответа на 17,46-20,31% ($p < 0,05$) и скорости проведения на 4,46-7,24% ($p < 0,05$) в основной группе подтверждает, что ВИМТ оказывает комплексное воздействие на периферическую нервную систему.

Схожая динамика для всех нервов верхних конечностей подчеркивает системный характер эффекта ВИМТ, что особенно важно для пациентов с диффузным поражением нервов.

Положительная динамика в контрольной группе была минимальной и составила 1,8-3,23% ($p > 0,05$) и 1,54-3,13% ($p > 0,05$) для амплитуды сенсорного и моторного ответа соответственно, и 0,88-0,90% ($p > 0,05$) и 0,61-1,41% ($p > 0,05$) для скорости проведения импульса по сенсорным и моторным волокнам соответственно. Стабильность показателей в контрольной группе исключает влияние быстрого естественного восстановления или плацебо-эффекта, делая полученные результаты более достоверными.

Данные по результатам ЭНМГ для пациентов с преимущественным поражением верхних конечностей представлены в таблице 3.6.1.

Таблица 3.6.1 - Динамика показателей ЭНМГ у пациентов с ПНИЦ верхних конечностей

Исследуемый нерв	Контрольная группа до реабилитации	Контрольная группа после реабилитации	Основная группа до реабилитации	Основная группа после реабилитации
n. medianus (сенсорный) мкВ	12,4 [9,3; 16,5]	12,8 [9,5; 16,8]	12,2 [9,2; 16,1]	16,4 [12,1; 19,1]* #
n. medianus (сенсорный) м/с	44,5 [41,1; 48,5]	44,9 [41,2; 49,1]	44,7 [40,8; 47,9]	49,1 [43,5; 50,7]* #
n. medianus (моторный) мВ	6,4 [5,2; 7,5]	6,6 [5,3; 7,7]	6,3 [5,2; 7,4]	7,4 [5,8; 8,4] * #
n. medianus (моторный) м/с	49,5 [46,1; 52,5]	50,2 [46,2; 52,9]	49,7 [46,3; 52,8]	53,3 [48,9; 55,1] * #
n. ulnaris (сенсорный) мкВ	11,1 [8,3; 13,6]	11,3 [8,4; 13,8]	10,9 [8,2; 13,5]	13,6 [10,4; 15,9] * #
n. ulnaris (сенсорный) м/с	45,5 [42,1; 47,9]	45,9 [42,3; 48,6]	45,7 [42,3; 48,1]	48,9 [44,5; 50,9] * #
n. ulnaris (моторный) мВ	6,5 [5,4; 7,4]	6,6 [5,5; 7,6]	6,4 [5,2; 7,4]	7,7 [6,1; 8,5] * #
n. ulnaris (моторный) м/с	49,1 [45,5; 52,1]	49,4 [45,9; 52,5]	49,3 [45,6; 52,3]	51,5 [47,2; 53,9] * #

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

Проведенный анализ данных ЭНМГ у пациентов с ПНИЦ нижних

конечностей также демонстрирует положительный эффект ВИМТ, что особенно заметно при сравнении динамики показателей между основной и контрольной группами. В основной группе наблюдалось статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) как аксонального, так и демиелинизирующего компонентов ПНИЦ, в то время как в контрольной группе изменения оставались минимальными.

Наиболее значимые улучшения в основной группе зафиксированы в показателях амплитуды потенциалов: 20,78-26,56% ($p < 0,05$) для сенсорных и 11,76-13,73% ($p < 0,05$) для моторных волокон. Так *n. fibularis superficialis* показал увеличение с 6,4 до 8,1 мкВ (прирост 26,6%, $p = 0,0089$), а *n. suralis* - с 7,7 до 9,3 мкВ (улучшение на 20,8%, $p = 0,019$). Эти данные свидетельствуют об эффективном восстановлении аксональной функции. Моторные волокна продемонстрировали следующую положительную динамику: амплитуда ответа *n. tibialis* улучшилась с 5,1 до 5,8 мВ (13,7% прирост, $p = 0,016$), а *n. fibularis communis* - с 3,4 до 3,8 мВ (увеличение на 11,8%, $p = 0,009$).

Скорость проведения импульса в основной группе увеличилась на 7,79-9,90% ($p < 0,05$) для сенсорных и 6,48-8,67% ($p < 0,05$) для моторных волокон. Сенсорные волокна *n. fibularis superficialis* показали рост с 39,8 до 42,9 м/с (7,8% улучшения, $p = 0,010$), а *n. suralis* - с 38,4 до 42,2 м/с (9,9% прироста, $p = 0,0097$). Моторные волокна *n. tibialis* улучшились с 36,9 до 40,1 м/с (8,7%, $p = 0,019$), а *n. fibularis communis* - с 38,6 до 41,1 м/с (6,5%, $p = 0,0085$). Эти изменения свидетельствуют об умеренном, но статистически значимом улучшении состояния миелиновых оболочек.

Особого внимания заслуживает тот факт, что в контрольной группе, не получавшей физиотерапию, положительная динамика всех параметров оставалась в пределах 1,04-4,62% ($p > 0,05$), что подтверждает отсутствие быстрого спонтанного восстановления и подчеркивает эффективность примененного комплексного лечения. Например, амплитуда *n. tibialis* в группе контроля изменилась с 5,1 до 5,3 мВ (3,9% прироста, $p = 0,61$), а скорость проведения *n. fibularis communis* - с 38,5 до 38,9 м/с (1,0% увеличения, $p = 0,82$).

Данные по результатам ЭНМГ для пациентов с преимущественным

поражением нижних конечностей представлены в таблице 3.6.2.

Таблица 3.6.2 - Динамика показателей ЭНМГ у пациентов с ПНИЦ нижних конечностей

Исследуемый нерв	Контрольная группа до реабилитации	Контрольная группа после реабилитации	Основная группа до реабилитации	Основная группа после реабилитации
n. tibialis (моторный) мВ	5,1 [3,9; 5,8]	5,3 [4,1; 5,9]	5,1 [3,8; 5,7]	5,8 [4,3; 6,6] * #
n. tibialis (моторный) м/с	37,2 [33,5; 40,2]	37,8 [33,9; 40,6]	36,9 [33,4; 40,1]	40,1 [37,1; 43,9] * #
n. fibularis communis (моторный) мВ	3,3 [2,6; 4,1]	3,4 [2,7; 4,3]	3,4 [2,6; 4,2]	3,8 [3,1; 4,5] * #
n. fibularis communis (моторный) м/с	38,5 [35,1; 41,5]	38,9 [35,3; 41,9]	38,6 [35,3; 41,6]	41,1 [37,9; 43,9] * #
n. fibularis superficialis (сенсорный) мкВ	6,5 [4,6; 8,9]	6,8 [4,7; 9,1]	6,4 [4,5; 8,7]	8,1 [6,1; 10,2] * #
n. fibularis superficialis (сенсорный) м/с	39,5 [36,1; 42,1]	40,3 [36,2; 42,6]	39,8 [36,2; 42,3]	42,9 [39,2; 44,9] * #
n. suralis (сенсорный) мкВ	7,9 [5,8; 10,2]	8,2 [5,9; 10,3]	7,7 [5,5; 10,1]	9,3 [7,1; 11,2] * #
n. suralis (сенсорный) м/с	38,5 [36,1; 41,2]	39,3 [36,1; 41,4]	38,4 [35,9; 41,1]	42,2 [38,9; 44,6] * #

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до реабилитации (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни).

Полученные результаты убедительно свидетельствуют, что ВИМТ оказывает комплексное воздействие на патогенетические механизмы ПНИЦ и значительно

улучшает нейрофизиологические показатели. ВИМТ способствует восстановлению как аксональной структуры, так и улучшению проведения импульсов. Наибольший терапевтический эффект наблюдался в сенсорных волокнах, что особенно важно для купирования основных симптомов ПНИЦ. Курс ВИМТ привёл к значительному улучшению чувствительности и двигательной функций конечностей у пациентов основной группы. Эти данные подтверждают перспективность использования ВИМТ в клинической практике для лечения ПНИЦ.

3.7 Оценка отдаленных результатов качества жизни пациентов с периферической нейропатией, индуцированной применением цитостатиков

Результаты оценки качества жизни с помощью опросника EORTC-QLQ-C30 (версия 3) через 6 месяцев у пациентов основной группы свидетельствуют о небольших, но значимых положительных колебаниях показателей по функциональным, симптоматическим шкалам и шкале глобального качества жизни по сравнению с данными, полученными сразу после курса реабилитации. Так физическая, ролевая, эмоциональная, когнитивная и социальная функции улучшились на 7,17% ($p=0,01$), 4,65% ($p=0,011$), 5,15% ($p=0,023$), 2,49% ($p=0,12$), 4,0% ($p=0,020$) соответственно, а выраженность ПНИЦ по симптоматическим шкалам усталости, боли, бессонницы, запора, диареи, финансовых трудностей, тошноты и потери аппетита уменьшились на 17,89% ($p=0,0093$), 32,26% ($p=0,0017$), 9,22% ($p=0,09$), 9,01% ($p=0,08$), 11,24% ($p=0,055$), 16,4% ($p=0,012$), 9,09% ($p=0,11$), 18,75% ($p=0,0089$) соответственно. Шкала общего статуса здоровья увеличилась на 12,77% ($p=0,0074$) (таблица 3.7.1).

Таблица 3.7.1 - Динамика показателей качества жизни в основной и контрольной группах через 6 месяцев после курса ВИМТ по данным шкал опросника EORTC-QLQ-C30

Исследуемые шкалы	Основная группа		Контрольная группа	
	После курса реабилитации	Через 6 месяцев	После курса реабилитации	Через 6 месяцев
Функциональные шкалы				
Физическая функция	89,2 [78,2; 93,7]	95,6 [83,9; 99,3] * #	83,2 [65,1; 89,7]	87,4 [68,4; 94,2]
Ролевая Функция	92,4 [80,9; 94,3]	96,7 [84,5; 98,3] * #	86,1 [72,9; 92,1]	89,5 [75,8; 95,6]
Эмоциональная функция	88,9 [78,4; 95,9]	93,5 [82,5; 99,7] * #	80,1 [65,9; 90,1]	83,3 [68,5; 93,5]
Когнитивная функция	92,5 [87,3; 94,2]	94,8 [89,4; 96,3] #	88,4 [81,5; 92,1]	90,2 [83,1; 93,9]
Социальная функция	94,9 [88,3; 95,1]	98,7 [91,8; 98,9] * #	89,3 [81,2; 92,9]	92,9 [84,6; 96,7]
Симптоматические шкалы				
Усталость	12,3 [6,2; 18,4]	10,1 [4,4; 16,1] * #	21,7 [11,9; 27,4]	19,1 [9,9; 24,5]
Боль	6,2 [4,1; 8,7]	4,2 [2,7; 6,5] * #	9,8 [8,3; 13,4]	8,7 [7,2; 11,9]
Бессонница	14,1 [8,4; 20,2]	12,8 [7,4; 19,1] #	20,1 [10,7; 26,9]	17,8 [8,9; 24,2]
Запор	11,1 [7,6; 14,6]	10,1 [6,8; 13,2] #	15,2 [9,8; 19,7]	13,8 [8,5; 18,2]
Диарея	8,9 [5,1; 12,2]	7,9 [4,3; 11,3] #	11,1 [6,9; 14,6]	10,1 [5,8; 13,2]
Финансовые трудности	7,3 [4,1; 10,2]	6,1 [3,1; 9,1] * #	12,9 [8,1; 18,4]	11,9 [7,1; 17,5]
Тошнота	1,1 [0,6; 2,3]	1,0 [0,5; 2,2] #	2,9 [1,6; 4,3]	2,5 [1,2; 4,0]
Потеря аппетита	3,2 [1,6; 5,1]	2,6 [1,2; 4,5] * #	4,9 [3,2; 7,1]	4,2 [2,7; 6,4]
Глобальное качество жизни				
Общий статус здоровья	78,3 [69,8; 84,2]	88,3 [79,1; 92,8] * #	65,8 [59,8; 72,1]	71,4 [65,1; 78,0]

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями сразу после курса ВИМТ (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ - по сравнению с показателями в контрольной группе через 6 месяцев (критерий Манна-Уитни).

Отсутствие статистически значимой динамики по некоторым симптоматическим (тошноты, бессонницы, запора и диареи) и шкале когнитивной функции через 6 месяцев в основной группе по сравнению с результатами, достигнутыми непосредственно после курса ВИМТ, связано с уже изначально

очень низким уровнем нарушений. Эти показатели непосредственно после курса реабилитации уже практически соответствовали норме, что не оставляло пространства для дальнейшего значимого улучшения. Важно отметить, что, несмотря на отсутствие достоверной динамики по некоторым шкалам внутри основной группы, её показатели через 6 месяцев продолжали достоверно ($p < 0,05$) превосходить показатели контрольной группы.

Указанные выше результаты говорят о сохранении и улучшении достигнутого положительного эффекта в отдаленном периоде у пациентов основной группы. На основании этих данных можно сделать вывод о долговременной стабилизации улучшенного состояния пациентов после прохождения ВИМТ, а также о безопасности применения ВИМТ у пациентов с ПНИЦ.

Сравнение динамики качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 версия 3 через 6 месяцев показывает, что, хотя контрольная группа и демонстрирует положительные изменения за счет естественного восстановления, ее результаты значительно отстают от показателей основной группы. Более того, некоторые параметры в контрольной группе через полгода были хуже, чем у основной группы сразу после завершения курса процедур.

Таким образом, наблюдение в динамике через 6 месяцев после завершения курса ВИМТ показало, что пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) превосходили контрольную группу по показателям общего самочувствия, функционального статуса и качества жизни, а также их кратно реже беспокоили симптомы, связанные с нарушением работы различных органов и систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование химиотерапевтических препаратов, например, таких как оксалиплатин и других лекарственных средств из этой группы, играет важнейшую роль в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, эти препараты часто становятся необходимой и неотъемлемой частью терапии, так как они способны существенно повысить выживаемость больных, замедлить прогрессирование заболевания и улучшить прогноз. В частности, оксалиплатин широко применяется в схемах лечения колоректального рака и других злокачественных новообразований, демонстрируя высокую эффективность в комбинации с другими противоопухолевыми средствами. Однако, несмотря на их терапевтическую пользу, такие препараты могут вызывать ряд побочных эффектов, включая ПНИЦ, что требует тщательного мониторинга состояния пациентов и индивидуального подхода к дозированию. В большинстве случаев преимущества их применения, такие как увеличение продолжительности жизни, перевешивают потенциальные риски, что делает эти препараты важным инструментом в борьбе с онкологическими заболеваниями [107].

Периферическая нейропатия, развивающаяся как следствие применения химиотерапии, представляет собой широко распространенное осложнение, которое встречается у значительного числа пациентов. Частота ее возникновения варьируется в зависимости от типа используемых препаратов, дозировки и индивидуальных особенностей пациента, составляя от 10% в некоторых случаях до более чем 90% при использовании определенных схем лечения [49]. Это осложнение может проявляться в двух основных формах: острой и хронической. Острая форма часто возникает уже во время курса ХТ и может сопровождаться такими симптомами, как онемение, покалывание, жжение, боль или слабость в конечностях. Хроническая форма, напротив, может сохраняться в течение месяцев или даже лет после завершения лечения, значительно влияя на отдаленное качество

жизни пациентов. Хроническая ПНИЦ нередко приводит к ограничению повседневной активности, повышению риска падений и травм, а также к развитию психологических проблем, таких как тревожность и депрессия. Учитывая высокую распространенность и потенциально тяжелые последствия, ПНИЦ требует особого внимания со стороны медицинских специалистов, включая своевременную диагностику, профилактику и симптоматическое лечение для минимизации ее негативного воздействия на пациентов [192, 157]. Наличие ПНИЦ в процессе лечения может существенно повлиять на ход терапии, приводя к необходимости снижения дозировки препаратов, задержке введения очередной дозы или даже к изменению общего плана лечения. В некоторых случаях это может стать причиной полного прекращения ХТ. Подобные перерывы и корректировки в лечебном процессе способны негативно сказаться на эффективности цитотоксической терапии, снижая ее результативность и потенциально ухудшая прогноз для пациента [128, 105].

После завершения курса лечения симптомы хронической ПНИЦ могут сохраняться на протяжении длительного времени, даже после успешного преодоления рака. Эти симптомы, такие как онемение, покалывание, боль или слабость в конечностях, способны значительно ограничивать повседневную активность пациентов, затрудняя выполнение простых бытовых задач. Кроме того, нарушение чувствительности и координации увеличивает риск падений, что может привести к травмам и дополнительным осложнениям. Помимо физических ограничений, пациенты часто сталкиваются с психологическими трудностями, такими как тревожность, депрессия или чувство беспомощности, а также с нарушениями сна, вызванными хроническим дискомфортом или болью. Все эти факторы в совокупности существенно снижают качество жизни, затрудняя процесс реабилитации и адаптации к жизни после перенесенного заболевания. Таким образом, ПНИЦ требует особого внимания не только в рамках онкологического лечения, но и в долгосрочной перспективе, чтобы минимизировать ее негативное влияние на физическое и эмоциональное состояние пациентов [192, 124].

Большинство современных протоколов ХТ включают препараты, которые

обладают нейротоксическим действием и могут вызывать ПНИЦ, как одно из своих основных осложнений. Иногда острые формы ПНИЦ могут развиваться практически сразу после введения, на фоне приема таких препаратов, как оксалиплатин или паклитаксел. Однако, в большинстве случаев периферическая нейротоксичность характеризуется хроническим течением и манифестирует преимущественно в виде сенсорных нарушений. Эти нарушения обычно возникают после достижения определенной кумулятивной дозы препарата, что подчеркивает зависимость между длительностью лечения и риском развития осложнений. Хронические сенсорные нейропатии часто проявляются такими симптомами, как онемение, покалывание, жжение или боль в дистальных отделах конечностей (руках и ногах), что может значительно ухудшать качество жизни пациентов. В отличие от острых форм, которые могут быть временными, хронические ПНИЦ имеют тенденцию к длительному сохранению, зачастую беспокоя и после завершения курса ХТ. Это делает проблему нейротоксичности одной из ключевых в онкологической практике, требующей тщательного мониторинга состояния пациентов, своевременной коррекции дозировок и, при необходимости, применения симптоматической терапии для облегчения симптомов и улучшения качества жизни больных [116].

Таким образом, ПНИЦ характеризуется рядом особенностей по сравнению с другими видами нейропатий: преимущественным затрагиванием сенсорных нервных волокон, прямой зависимостью от дозы и типа используемого ХТ препарата, облегчением симптомов после отмены или снижения дозы препаратов [216, 64]. Отмечается, что токсическое влияние ХТ препаратов в первую очередь затрагивает тонкие сенсорные аксональные волокна периферической нервной системы [16].

Несмотря на активное развитие и внедрение в клиническую практику новых схем и методов лечения, на сегодняшний день отсутствуют медикаментозные подходы, которые бы однозначно продемонстрировали высокую эффективность в терапии ПНИЦ. Это ограничение создает значительный интерес к альтернативным, немедикаментозным методам лечения, которые могут помочь облегчить симптомы

и улучшить качество жизни пациентов. Среди таких методов особое внимание уделяется реабилитации с использованием различных физиотерапевтических методик, которые способствуют улучшению микроциркуляции, стимуляции нервной проводимости и восстановлению функциональной активности [197].

На основании вышеизложенного, целью настоящего исследования стало разработать и изучить эффективность и безопасность методики медицинской реабилитации с применением высокоамплитудной импульсной магнитотерапии у пациентов с периферической нейропатией, вызванной приемом цитостатиков по поводу перенесенного онкологического заболевания.

В задачи исследования вошли следующие направления: изучить влияние высокоамплитудной импульсной магнитотерапии на качество жизни, клинические проявления и функциональные нарушения, связанные с периферической нейропатией, индуцированной цитостатиками, у пациентов, перенесших онкологическое заболевание; проанализировать динамику выраженности психоэмоциональных нарушений у пациентов с периферической нейропатией, вызванной приемом цитостатиков, на фоне применения высокоамплитудной импульсной магнитотерапии; исследовать влияние высокоамплитудной импульсной магнитотерапии на состояние микроциркуляции у пациентов с периферической нейропатией, индуцированной цитостатиками; изучить влияние применения высокоамплитудной импульсной магнитотерапии у пациентов с периферической нейропатией, индуцированной цитостатиками на нейрофизиологические показатели по данным электронейромиографии; оценить результаты применения и безопасность разработанной методики с использованием высокоамплитудной импульсной магнитотерапии у пациентов с периферической нейропатией, индуцированной химиотерапией, в отдаленном периоде – через 6 месяцев после завершения реабилитации.

Таким образом, исследование было направлено на комплексное изучение эффективности и механизмов действия ВИМТ в лечении ПНИЦ, а также на разработку научно обоснованной реабилитационной методики, способной улучшить функциональное состояние и качество жизни таких пациентов.

В рамках выполнения государственного задания на научно-исследовательскую работу по теме «Разработка инновационной технологии и научное обоснование применения комплексной программы реабилитации онкологических больных с периферической полинейропатией, индуцированной химиотерапией», регистрационный номер НИОКТР 121040100062-3, в период с 2021 по 2023 годы было проведено рандомизированное проспективное клиническое исследование в амбулаторных условиях. В исследовании приняли участие 90 пациентов: 77 женщин (69,3%) и 13 мужчин (11,7%) с диагнозом ПНИЦ (МКБ-10: G62.0 Лекарственная полиневропатия). Все пациенты были включены в исследование не ранее, чем через четыре недели после завершения курса нейротоксичной ХТ.

Все участники исследования методом рандомизации были разделены на две равные группы.

Пациенты первой группы (основная группа, 45 человек) помимо стандартного медикаментозного лечения, применяемого при лечении ПНИЦ (ингибитор обратного захвата серотонина - дулоксетин, антиконвульсанты группы аналогов ГАМК – прегабалин и габапентин, витамины группы В - В1, В6, В12), проходили курс ВИМТ на аппарате Super Inductive System (SIS) BTL-6000.

Пациенты второй группы (контрольная группа, 45 человек) получали только вышеописанную стандартную медикаментозную терапию, применяемую при лечении ПНИЦ.

Среди обследованных пациентов основной группы у 40% была диагностирована 1-я степень тяжести ПНИЦ (согласно шкале СТСАЕ (версия 5.0)), которая в основном характеризовалась жалобами на онемение и покалывание в области пальцев рук и стоп, в некоторых случаях на невыраженный болевой синдром, а также снижением сухожильных рефлексов при объективном обследовании. У остальных 60% пациентов наблюдалась 2-я степень тяжести ПНИЦ, при которой к симптомам, описанным выше, добавлялась слабость в кистях и стопах, а также имела место большая выраженность болевого синдрома, что свидетельствовало о более существенном поражении периферической нервной

системы. В группе контроля от ПНИЦ 1-й степени страдали 37,8% пациентов, 2-й степени – 62,2%.

Воздействие осуществлялось на область кистей и стоп по следующей методике:

Использовались 6 режимов, которые последовательно сменяли друг друга:

- 30 секунд: частота 5 Гц, соотношение импульс/пауза 1:1;
- 30 секунд: частота 1 Гц, соотношение импульс/пауза 1:1;
- 2 минуты: частота 10 Гц, соотношение импульс/пауза 12:6;
- 1 минута: частота 1 Гц, соотношение импульс/пауза 1:1;
- 2 минуты: частота 10 Гц, соотношение импульс/пауза 12:6;
- 1 минута: частота 1 Гц, соотношение импульс/пауза 1:1.

Интенсивность магнитной индукции на поверхности катушки индуктора варьировалась в зависимости от процедуры:

- 1-я процедура: 200 мТл;
- 2-я процедура: 300 мТл;
- 3-я процедура: 400 мТл;
- 4-я процедура: 500 мТл;
- С 5-й по 10-ю процедуру: 600 мТл.

Время воздействия на одну процедуру составляло 14 минут (по 7 минут на каждую конечность). Курс лечения включал 10 процедур, проводимых через день. Общая продолжительность курса медицинской реабилитации составила 4 недели.

Клиническое обследование всех пациентов с ПНИЦ проводилось комплексно и включало следующие этапы: анализ жалоб, сбор анамнеза, общий осмотр, анализ медицинской документации, анкетирование, а также применение функциональных методов исследования. Для оценки состояния микроциркуляции использовалась ЛДФ, а для изучения нервной проводимости проводилась ЭНМГ нервов исследуемых конечностей. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника EORTC-QLQ-C30 (версия 3), который является стандартизированным инструментом для онкологических больных. Степень тяжести ПНИЦ устанавливалась согласно шкале CTCAE (версия 5.0), а степень выраженности

ПНИЦ определялась опросником EORTC QLQ-CIPN20, специфичным для этого вида нейропатий. С целью определения выраженности симптомов тревожности и депрессии использовали шкалу HADS, для уточнения показателей депрессии также применялась Шкала депрессии Бека. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Office Excel 2016.

Все 90 пациентов с ПНИЦ, включенные в исследование, были сопоставимы по таким параметрам, как возраст, длительность заболевания и степень его тяжести. У каждого пациента в анамнезе была документально подтвержденная ПНИЦ (код по МКБ-10: G62.0 – Лекарственная полиневропатия).

Перед началом курса реабилитации все пациенты прошли консультацию у врача-невролога, врача-физиотерапевта или специалиста по физической и реабилитационной медицине. Внимательно изучались данные истории болезни, анализировались критерии включения и невключения, а также проводился поиск возможных противопоказаний для назначения процедур ВИМТ, что позволило обеспечить безопасность исследования.

Средний возраст участников исследования составил 56,7 [48,6; 61,9] лет. Пациенты получали в среднем 10,0 [6,0; 13,0] циклов ХТ, а средний период между завершением последнего курса ХТ и началом реабилитации составил 67,0 [53,0; 188,0] дней.

Перед проведением исследования пациенты были равномерно распределены на две равные группы по 45 человек по следующим признакам: виду предшествующей онкологии, возрасту и степени тяжести ПНИЦ. Данные основной группы представлены следующим образом: средний возраст составил 56,5 [49,1; 61,7]; пациенты с раком шейки матки - 5 человек (11,1%), с раком мочевого пузыря - 3 человека (6,7%), с РМЖ - 33 человека (73,3%), с раком легкого - 4 человека (8,9%); 1 степень ПНИЦ - 18 человек (40%), 2 степень ПНИЦ - 27 человек (60%). Данные группы контроля были следующими: средний возраст - 56,9 [48,2; 62,2]; рак шейки матки - 5 человек (11,1%), рак мочевого пузыря - 3 (6,7%), РМЖ - 34 человека (75,5%), рак легкого - 3 человека (6,7%); 1 степень ПНИЦ - 17 человек

(37,7%), 2 степень ПНИЦ - 28 человек (62,2%). Превалирующим типом рака среди всех исследуемых был РМЖ.

При поступлении пациенты предъявляли жалобы, характерные для ПНИЦ. Основными симптомами были: онемение в области верхних и/или нижних конечностей; ощущения покалывания, жжения и ползания "мурашек"; общая слабость и слабость в конечностях; чувство тяжести в руках и ногах; болевой синдром, который варьировал от легкой до умеренной боли. Такие симптомы, как слабость в конечностях, чувство тяжести и болевой синдром, были более выражены у пациентов со 2-й степенью ПНИЦ, что соответствует умеренной форме заболевания. У пациентов с 1-й степенью ПНИЦ преобладали жалобы на онемение и парестезии, тогда как слабость и боль встречались реже. Симптомы варьировали по своей выраженности и локализации в зависимости от стадии ПНИЦ, а также от локализации перенесенного онкологического заболевания. Например, у пациентов с поражением верхних конечностей чаще наблюдались жалобы на онемение и слабость в кистях, тогда как у пациентов с вовлечением нижних конечностей преобладали жалобы на тяжесть и отеки в ногах.

При объективном осмотре были выявлены следующие изменения: отеки в верхних и/или нижних конечностях, которые могли быть как симметричными, так и асимметричными; снижение сухожильных рефлексов в верхних и/или нижних конечностях; нарушение поверхностной и глубокой чувствительности, в большей степени была снижена тактильная, вибрационная и температурная чувствительность. У части пациентов также наблюдались трофические изменения кожи, такие как сухость, шелушение и гиперкератоз.

В настоящее время в научной литературе уже представлены некоторые вполне убедительные доказательства, обосновывающие безопасность и терапевтическую ценность использования переменного, импульсного и вращающегося магнитного поля у пациентов онкологического профиля [8].

После завершения курса процедур с применением ВИМТ у пациентов основной группы было отмечено значимое по сравнению с группой контроля улучшение клинических симптомов заболевания ($p < 0,05$). В частности,

наблюдались следующие положительные изменения: уменьшение чувства тяжести в ногах и руках, что способствовало повышению подвижности и общего комфорта пациентов; снижение общей утомляемости, что положительно сказалось на повседневной активности и качестве жизни; регресс трофических изменений, таких как сухость кожи, гиперкератоз и шелушение, что свидетельствовало об улучшении микроциркуляции и трофики тканей; уменьшение отеков в конечностях, вследствие улучшения лимфатического оттока и снижение венозного застоя; улучшение всех типов чувствительности (в частности тактильной, вибрационной и температурной), что указывало на частичное восстановление функций периферических нервов; снижение болевого синдрома, что позволило уменьшить потребность в обезболивающих препаратах и улучшило субъективное состояние пациентов.

При оценке качества жизни у пациентов, включенных в исследование и составляющих основную группу, при помощи опросника EORTC-QLQ-C30 (версия 3), были выявлены определенные закономерности. Наибольшие показатели наблюдались по шкалам ролевой и физической функций: медианные значения составили 84,3 [71,6; 91,3] и 81,5 [68,6; 89,3] баллов соответственно. Это свидетельствует о том, что пациенты в целом сохраняли способность выполнять повседневные задачи и поддерживать физическую активность, несмотря на наличие заболевания. Однако эмоциональная функция, которая отражает психологическое состояние пациентов, оказалась самой низкой среди функциональных шкал — 71,7 [56,1; 84,2] балла. Это указывает на наличие эмоционального дискомфорта, что могло быть связано с заболеванием и его симптомами. Медиана шкалы общего статуса здоровья составила 54,1 [50,6; 67,3] балла, что подчеркивает умеренное снижение общего качества жизни у наблюдавшихся пациентов.

Среди симптомов, которые наиболее беспокоили пациентов, лидировали усталость, боль и бессонница. Их медианные значения в основной группе составили 25,0 [12,2; 36,1], 15,9 [14,2; 12,1] и 24,9 [11,2; 35,1] баллов соответственно. Эти симптомы значительно влияли на повседневную активность и

эмоциональное состояние пациентов, усугубляя их общее самочувствие. Группа контроля была соотносима по показателям и степеням нарушений с основной группой.

После курсового применения ВИМТ у пациентов основной группы были отмечены достоверные ($p < 0,05$) улучшения. В отличие от контрольной группы, у пациентов основной группы наблюдалось более значительное увеличение показателей по шкалам ролевой и физической функций. Эмоциональная функция, которая изначально имела самый низкий показатель, также улучшилась, что также свидетельствует о положительном влиянии комплексной методики на психологическое состояние пациентов. Медиана шкалы общего статуса здоровья увеличилась, что отражает улучшение общего самочувствия и качества жизни. Кроме того, достоверно уменьшилась выраженность симптомов ПНИЦ, в частности усталость, боль и бессонница, что подтверждает эффективность проведенного лечения.

Особого внимания заслуживает динамика болевого синдрома. В результате курса реабилитации в основной группе наблюдалось достоверное снижение интенсивности боли на 47,8% ($p < 0,05$), тогда как в контрольной группе этот показатель составил лишь 14% ($p > 0,05$). Это подчеркивает преимущество комплексного подхода с включением ВИМТ в сравнении со стандартным медикаментозным лечением.

Таким образом, результаты оценки динамики шкал опросника EORTC-QLQ-S30 демонстрируют, что применение ВИМТ приводит к значимому улучшению качества жизни пациентов, снижению интенсивности симптомов ПНИЦ и улучшению функциональных показателей. В то же время, стандартная фармакологическая терапия показала ограниченную эффективность. У пациентов контрольной группы, которые получали только стандартную медикаментозную терапию, значимых улучшений ($p > 0,05$) по указанным шкалам за аналогичный период времени не наблюдалось. Симптомы заболевания, такие как тяжесть в конечностях, утомляемость, трофические изменения, отеки, нарушения чувствительности и болевой синдром, в среднем оставались практически на

прежнем уровне.

Исходно у всех пациентов, включенных в исследование, до начала курса реабилитации были проведены оценка и объективизация жалоб, характерных для ПНИЦ, с использованием опросника EORTC QLQ-CIPN20. В ходе обследования были выявлены следующие показатели. В основной группе медианные значения составили 44,7 [36,1; 51,1] баллов по сенсорной шкале, 26,3 [18,4; 31,2] баллов по моторной шкале и 27,2 [19,8; 34,5] балла по вегетативной шкале. В контрольной группе показатели были схожими: 46,2 [36,8; 52,4] балла по сенсорной шкале, 26,9 [18,1; 31,9] баллов по моторной шкале и 26,3 [18,2; 34,1] балла по вегетативной шкале. Таким образом, исходные данные свидетельствовали о наличии умеренных сенсорных и легких моторных нарушений, а также слабо выраженных вегетативных симптомов у пациентов обеих групп.

Как говорилось ранее, при объективном осмотре до проведения исследования у пациентов в обеих группах были зафиксированы характерные для ПНИЦ жалобы, такие как отечность кистей и голеней, нарушения чувствительности в виде гипестезии (синдром «перчаток» и «носков»), а также болевой синдром. Локализация симптомов распределялась следующим образом: в 42,3% случаев проблемы наблюдались преимущественно в дистальных отделах верхних конечностей (кисти, пальцы рук), а в 57,7% случаев – в нижних конечностях (стопы, пальцы ног). Эти данные подтверждали типичную клиническую картину ПНИЦ.

После проведения клинического вмешательства у пациентов первой группы было отмечено значительное улучшение состояния как по субъективным, так и по объективным показателям. Пациенты сообщали о снижении онемения, слабости и отечности в конечностях. Повторное использование опросника EORTC QLQ-CIPN20 показало достоверное уменьшение выраженности симптомов: медианные значения составили 29,8 [19,4; 35,8] баллов по сенсорной шкале ($p=0,0014$), 18,2 [12,3; 23,1] баллов по моторной шкале ($p=0,0099$) и 18,7 [11,3; 24,7] балла по вегетативной шкале ($p=0,0073$). Полученные данные свидетельствуют о положительной динамике и эффективности проведенного комплексного лечения.

Во второй группе динамика улучшения была менее выраженной. Медианные значения после вмешательства составили 40,3 [33,9; 49,1] балла по сенсорной шкале, 25,4 [17,2; 30,7] баллов по моторной шкале и 23,7 [16,9; 32,5] балла по вегетативной шкале. Несмотря на небольшое улучшение, показатели оставались худшими по сравнению с основной группой, что указывает на меньшую эффективность лечения в контрольной группе.

Таким образом, результаты исследования по оценке выраженности ПНИЦ по данным опросника EORTC QLQ-CIPN20 демонстрируют, что проведенное вмешательство привело к более значимому улучшению состояния пациентов основной группы, что подтверждается как субъективными ощущениями пациентов, так и объективными данными шкал.

Согласно шкале СТСАЕ версия 5.0, в основной группе было зафиксировано снижение степени тяжести ПНИЦ у 23 пациентов (51,1%). В результате комплексной реабилитации с применением ВИМТ у подавляющего большинства пациентов (64,4%; 29 человек) заболевание сохранялось в лёгкой форме (1-я степень), а у 22,2% (10 человек) — в умеренной (2-я степень). При этом у 6 пациентов (13,3%) симптомы практически полностью регрессировали. В отличие от основной группы, в группе контроля положительная динамика в виде снижения степени тяжести ПНИЦ наблюдалась только у 8 пациентов (17,8%).

Учитывая тяжесть заболевания и длительное присутствие негативных симптомов, которые значительно ухудшали качество жизни пациентов, было принято решение провести оценку их психоэмоционального состояния с использованием шкалы HADS. Этот инструмент позволил определить уровень тревожности и депрессии, которые часто сопровождают хронические заболевания и могут усугублять общее состояние пациентов. Для объективизации оценки депрессивных проявлений в исследовании также была задействована шкала депрессии Бека.

До начала исследования результаты опросника HADS показали, что уровень тревожности был в рамках субклинических значений в обеих группах. В основной группе значение составило 8,9 [7,4; 9,9] баллов, а в контрольной группе — 8,8 [7,32;

9,81] баллов. Уровень депрессии также был повышенным: в основной группе он достиг 8,3 [6,75; 9,51] балла, а в контрольной группе — 8,2 [6,72; 9,45] балла. Эти данные свидетельствовали о значимой эмоциональной нагрузке, испытываемой пациентами, что могло негативно влиять на их мотивацию к лечению и общее самочувствие. Результаты предыдущих исследований, свидетельствующие о повышенном уровне депрессии и тревоги у пациентов с ПНИЦ, согласуются с исходными показателями, зафиксированными у пациентов в рамках настоящего исследования [51].

После проведения реабилитационных мероприятий в основной группе была отмечена положительная динамика по показателям шкалы HADS. Уровень тревожности снизился до 6,1 [5,4; 6,82] баллов ($p=0,0094$), что указывает на переход от субклинических к нормальным значениям. Это снижение можно интерпретировать как уменьшение эмоционального напряжения и улучшение психологического комфорта пациентов. Схожая положительная динамика была зафиксирована и в показателях депрессии: средний балл достоверно снизился до 5,26 [5,1; 7,37] ($p=0,0085$), что соответствует переходу в зону отсутствия явных проявлений симптомов депрессии. Данное изменение отражает значительное улучшение эмоционального состояния пациентов и уменьшение рисков, связанных с депрессией. Полученные результаты подтверждают эффективность разработанной методики с использованием ВИМТ и стандартного медикаментозного лечения не только в аспекте физического восстановления, но и в плане нормализации психоэмоционального статуса.

В отличие от основной группы, в контрольной группе значимых позитивных изменений зафиксировано не было. Напротив, здесь наблюдалась тенденция к ухудшению показателей. Уровень тревожности увеличился до 8,9 [7,39; 9,93] баллов, а уровень депрессии — до 8,4 [6,85; 9,52] баллов. Это указывает на сохранение, а в некоторых случаях и усугубление психоэмоционального состояния пациентов, которые не получали реабилитационных вмешательств. Отсутствие положительной динамики в контрольной группе подчеркивает важность комплексного подхода к лечению, включающего не только стандартные

медикаментозные методы.

Таким образом, результаты оценки по шкале HADS демонстрируют, что реабилитационные мероприятия оказали значительное положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов основной группы. Снижение уровня тревожности и депрессии свидетельствует об улучшении их общего самочувствия и повышении качества жизни. В то же время, отсутствие подобных изменений в контрольной группе подчеркивает важность включения реабилитационных программ, в частности с использованием ВИМТ, в стандартный курс лечения пациентов с ПНИЦ.

Показатели выраженности депрессии по шкале Бека согласовывались с данными шкалы HADS и показали следующую динамику: исходные значения в основной группе до проведения ВИМТ составляли 13,7 [11,2; 15,6] балла, в контрольной группе – 13,3 [10,9; 15,3] балла, что в обоих случаях соответствовало легкой степени депрессии. После курса ВИМТ в основной группе зафиксировано достоверное снижение медианного балла до 8,5 [6,6; 11,3] ($p=0,0063$), что свидетельствует о переходе в категорию отсутствия депрессии. В то же время в контрольной группе показатели оставались на прежнем уровне с незначительной тенденцией к ухудшению (13,4 [10,9; 15,6] балла), что подтверждает эффективность примененного метода именно в основной группе пациентов.

Согласно данным ЛДФ, проведенной до начала лечения, у всех пациентов с ПНИЦ были выявлены нарушения в системе микроциркуляции. Эти нарушения проявлялись в виде снижения перфузии тканей, что свидетельствовало о недостаточном кровоснабжении на уровне капилляров. Конкретный тип нарушения микроциркуляции зависел и несколько варьировал от локализации поражения (верхние или нижние конечности).

У 42,3% пациентов с преимущественным поражением верхних конечностей были обнаружены следующие изменения: увеличение вклада миогенных и нейрогенных колебаний в общий уровень вазомоций, что указывало на активацию механизмов компенсации сосудистого тонуса; наличие эндотелиальной дисфункции, что подтверждалось преобладанием осцилляций в диапазоне 0,01 Гц

(эндотелиального происхождения); увеличение вклада кардиальных колебаний, что свидетельствовало об усилении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло; сочетание высокоамплитудных кардиальных колебаний с эндотелиальными осцилляциями указывало на дилатацию мелких артерий и крупных артериол; нарушения в веноулярном отделе микроциркуляторного русла, выражающиеся в затруднении оттока крови, что вероятно было связано с венозным застоем, на что прямо указывали повышенные показатели дыхательных ритмов.

У 57,7% пациентов с преимущественным поражением нижних конечностей были выявлены следующие изменения: снижение вклада миогенных, нейрогенных и эндотелиальных вазомоций, что свидетельствовало о спастических явлениях в артериолах и снижении перфузии тканей. Низкий уровень кровоснабжения в микроциркуляторном русле усугублял ишемические процессы и способствовал прогрессированию ПНИЦ. Этот тип нарушений был более характерен для поражения нижних конечностей.

После завершения курса процедур ВИМТ у пациентов основной группы было зафиксировано улучшение показателей на всех уровнях микроциркуляторного русла, включая артериолы, прекапилляры и венулы. Анализ данных показал стабилизацию относительной амплитуды эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, сердечных и дыхательных ритмов на верхних и нижних конечностях. Эти изменения свидетельствуют о значимой положительной динамике, которая заключается в снижении изначально повышенного тонуса артериол, уменьшении застойных явлений в капиллярном звене, а также коррекции ранее выявленной эндотелиальной дисфункции.

Улучшение показателей эндотелиальных колебаний ($p < 0,05$) указывает на восстановление функциональной активности сосудистой стенки, в то время как увеличение ($p < 0,05$) миогенных и нейрогенных колебаний отражает нормализацию регуляции сосудистого тонуса. Снижение амплитуды сердечных и дыхательных ритмов подтверждает улучшение системной гемодинамики и микроциркуляции, указывая на снижение венозного застоя.

У пациентов основной группы, страдающих нарушениями микроциркуляции, в большей степени проявляющимися в виде вазодилатации артериол с преимущественным поражением верхних конечностей, была зафиксирована положительная динамика в виде статистически значимого ($p < 0,05$) улучшения вклада миогенных (с 18,11 [17,6; 18,7] % до 16,16 [15,7; 16,5] %, $p = 0,0078$), нейрогенных (с 19,02 [17,8; 19,8] % до 17,2 [16,7; 17,8] %, $p = 0,01$) и эндотелиальных ритмов (с 16,4 [14,9; 17,2] % до 14,6 [13,8; 15,3] %, $p = 0,0032$), что привело к нормализации кровотока в капиллярах и артериолах. В контрольной группе пациентов значимых ($p > 0,05$) изменений в указанных показателях зафиксировано не было.

У пациентов основной группы, у которых наблюдались спастические явления в системе микроциркуляции с преимущественным поражением нижних конечностей, также была отмечена положительная динамика показателей ЛДФ. Это выражалось в улучшении эндотелиальной функции (повышение относительной амплитуды с 9,1 [8,8; 10,0] % до 14,4 [13,8; 15,3] %, $p = 0,0014$), увеличении амплитуды изначально сниженных миогенных осцилляций (повышение с 10,2 [9,8; 11,0] % до 14,7 [13,8; 16,5] %, $p = 0,0035$), что свидетельствует о снижении констрикции прекапилляров и повышении нутритивного кровотока.

В то же время, у пациентов контрольной группы не было обнаружено статистически значимых изменений показателей ЛДФ, что подчеркивает эффективность проведенного вмешательства именно в основной группе.

Таким образом, проведенный курс реабилитации оказал значимое положительное воздействие на микроциркуляторное русло, способствуя восстановлению адекватного кровотока и устранению патологических изменений на уровне микрососудов.

Благоприятное влияние магнитного поля, в частности, на систему микроциркуляции ранее было подтверждено в ряде других экспериментальных работ; например, в исследовании Smith et al., проводимом на крысах, где было показано, что применение импульсных электромагнитных полей приводит к

увеличению диаметра артериол на 9%, что, согласно закону Хагена-Пуазейля, обуславливает повышение объёмной скорости кровотока приблизительно на 40% [186]. Результаты исследования Террег и соавторов продемонстрировали, что воздействие импульсных электромагнитных полей *in vivo* более чем в два раза усиливает ангиогенез [207]. В свою очередь, работа Diniz и соавт. установила, что данный метод стимулирует синтез NO (оксид азота), что помимо прямого сосудорасширяющего действия, оказывает комплексное влияние на сосудистую стенку [77]. Это подтверждается полученными данными ЛДФ, которые выявили положительную динамику в колебаниях эндотелиальных ритмов у пациентов с ПНИЦ после курса ВИМТ.

До проведения реабилитации с использованием ВИМТ у пациентов обеих групп по данным ЭНМГ отмечались отклонения от нормы, включая снижение скорости проведения импульса по сенсорным и моторным волокнам (демиелинизирующий компонент) и уменьшение амплитуды ответа (аксональные нарушения) в нервах верхних и нижних конечностей. При этом сенсорные волокна были поражены в большей степени. После курса реабилитации у пациентов основной группы наблюдалось клиническое улучшение: уменьшение болевого синдрома, снижение онемения, восстановление чувствительности, а в отдельных случаях – увеличение мышечной силы. Повторное ЭНМГ-исследование подтвердило положительную динамику: в сенсорных волокнах амплитуда потенциалов действия выросла на 20,78 - 34,43% ($p < 0,05$), а скорость проведения импульса увеличилась на 7,0 - 9,90% ($p < 0,05$). Моторные волокна также продемонстрировали улучшение, хотя и менее выраженное – амплитуда моторного ответа повысилась на 11,76 - 20,31% ($p < 0,05$), а скорость проведения – 4,46 - 8,67% ($p < 0,05$). В то же время контрольная группа, получавшая только медикаментозное лечение, не показала значимых изменений по данным ЭНМГ ($p > 0,05$).

Полученные результаты позволяют заключить, что при ПНИЦ преимущественно поражаются дистальные тонкие сенсорные волокна, хотя нарушения носят смешанный характер и затрагивают также моторные волокна. ВИМТ способствует значительному улучшению скорости проведения импульса и

амплитуды ответа в нервах, подвергшихся воздействию. Кроме того, применение данной методики в первую очередь приводит к восстановлению сенсорных волокон, что свидетельствует о коррекции в большей степени аксональных нарушений.

Анализ качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 (версия 3) показал, что у пациентов основной группы, прошедших курс ВИМТ, положительные изменения сохранялись и через 6 месяцев после реабилитации. Отсутствие отрицательной динамики в отдаленном периоде подтверждает, что терапевтический эффект обладает стойкостью и продолжает положительно влиять на состояние пациентов в долгосрочной перспективе. Кроме того, большинство показателей качества жизни у пациентов основной группы через 6 месяцев после завершения курса ВИМТ достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов, принимавших только медикаментозную терапию.

Полученные данные подтверждают ранее изложенные в исследованиях тезисы о том, что ВИМТ демонстрирует эффективность в лечении пациентов с патологиями периферической нервной системы как за счёт локального действия на поражённые нервные структуры, так и за счёт активации центральных механизмов регуляции, в частности — систем контроля болевых ощущений [13], что наглядно демонстрирует положительная динамика шкал по опроснику EORTC-QLQ-C30, как сразу после исследования, так и через 6 месяцев.

Ранние исследования связывают терапевтические эффекты магнитных полей с рядом физиологических процессов, такими как увеличение скорости метаболизма, улучшение микроциркуляции, усиление резорбции продуктов распада и нормализация проницаемости клеточных мембран, указывая на то, что эти механизмы способствуют снижению отёчности, уменьшению воспаления и купированию боли, что также подтверждалось результатами рандомизированных клинических исследований, в которых магнитотерапия демонстрировала положительный эффект у пациентов с ПНИЦ, где было отмечено уменьшение выраженности клинических симптомов и улучшение нейрофизиологических показателей [115]. Эти выводы полностью согласуются с объективными данными

текущего исследования, полученными в результате проведения ЛДФ и ЭНМГ, которые также показали значительное положительное влияние магнитотерапии на систему микроциркуляции и функциональное состояние периферических нервов, а также с результатами анкетирования специальными опросниками, оценивающими выраженность симптомов пациентов с ПНИЦ и общий статус здоровья (опросник EORTC QLQ-CIPN20, опросник EORTC-QLQ-C30), которые указывают на выраженное положительное влияние ВИМТ у пациентов данного профиля.

ВИМТ продемонстрировала хороший профиль переносимости в основной группе. Нежелательные явления, отмеченные лишь у 4 пациентов (8,9%), проявлялись в виде кратковременного и невыраженного усиления болевого синдрома и парестезий, которые затем самостоятельно исчезали после нескольких процедур. Наблюдавшееся дальнейшее улучшение показателей качества жизни ($p < 0,05$) в течение последующих 6 месяцев наблюдения после курса реабилитации у большинства пациентов основной группы, а также отсутствие каких-либо нежелательных явлений указывают на безопасность применения ВИМТ у пациентов с ПНИЦ.

Все вышеуказанные, полученные исследовательским путем данные, подчеркивают важность внедрения современных реабилитационных методов с применением физиотерапевтических методик, в частности ВИМТ, в комплексное лечение пациентов с ПНИЦ, для достижения наиболее существенных терапевтических эффектов.

Перспективы дальнейшего исследования данной темы связаны с углубленным изучением воздействия ВИМТ на патогенетические механизмы развития и течения ПНИЦ, с целью снижения повреждающего воздействия данной группы препаратов на нервную ткань, а также на стимуляцию ее регенеративных свойств. Также представляется перспективной разработка комплексных реабилитационных программ, включающих, помимо физиотерапевтических воздействий и медикаментозной терапии, методы лечебной физической культуры.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика реабилитации пациентов с периферической нейропатией, индуцированной цитостатиками, с использованием высокоамплитудной импульсной магнитотерапии в комплексе со стандартной медикаментозной терапией достоверно значимо превосходит по клинической эффективности использование только стандартной медикаментозной терапии: степень тяжести симптомов нейропатии уменьшилась у 51,1% пациентов в основной группе против 17,8% в контрольной, выраженность усталости – на 50,8% против 14,9%, боли – на 47,9% против 14%, бессонницы – на 43,4% против 16,6%, соответственно, а также отмечено значимое улучшение ($p < 0,05$) сенсорных (на 33,3% против 12,8%), моторных (на 30,8% против 5,6%) и вегетативных функций (на 31,3% против 9,9%), уровня качества жизни по показателю физической (на 9,4% против 2,8%), ролевой (на 9,6% против 2,7%), эмоциональной (на 24% против 10,6%), когнитивной (на 11,3% против 5,6%) и социальной функции (на 13,4% против 7,3%), соответственно.

2. Применение высокоамплитудной импульсной магнитотерапии в комплексе со стандартной медикаментозной терапией эффективно уменьшает выраженность психоэмоциональных нарушений у пациентов с периферической нейропатией, вызванной приемом цитостатиков – уровня тревожности на 31,5% ($p < 0,05$), депрессии — на 36,7% по шкале HADS и на 38% по шкале Бека ($p < 0,05$), тогда как при приеме только медикаментозной терапии достоверно значимых изменений данных показателей выявлено не было ($p > 0,05$).

3. У пациентов с периферической нейропатией, индуцированной применением цитостатиков, на фоне комплексного применения высокоамплитудной импульсной магнитной терапии и медикаментозного лечения,

в отличие от стандартной медикаментозной терапии, отмечается достоверно значимое ($p < 0,05$) снижение амплитуды эндотелиальных (на 10,98%), нейрогенных (на 9,9%) и миогенных (на 10,77%) ритмов сосудов верхних конечностей, свидетельствующее о нормализации тонуса изначально дилатированных капилляров, в то время как в сосудах нижних конечностей выявлено существенное увеличение ($p < 0,05$) амплитуды данных ритмов - на 58,24%, 70,71% и 44,12%, соответственно, что отражает уменьшение сосудистого спазма и улучшение микроциркуляции.

4. Комплексное применение высокоамплитудной импульсной магнитотерапии и медикаментозной терапии способствует существенному ($p < 0,05$) улучшению нейрофизиологических показателей: скорость проведения нервного импульса по моторным и сенсорным волокнам достоверно значимо возрастала на 4,46-8,67% и 7,0-9,90%, соответственно, а амплитуда сенсорного и моторного ответа - на 20,78-34,43% и 11,76-20,31%, соответственно, тогда как у пациентов, получавших только медикаментозное лечение, существенной динамики этих параметров не выявлено ($p > 0,05$).

5. У пациентов с периферической нейропатией, индуцированной применением цитостатиков, получавших высокоамплитудную импульсную магнитотерапию на фоне базового медикаментозного лечения, через 6 месяцев после завершения курса реабилитации наблюдается дальнейшее улучшение большинства показателей качества жизни ($p < 0,05$), которые остаются значительно выше, чем у пациентов, принимавших только медикаментозную терапию.

6. Применение высокоамплитудной импульсной магнитотерапии у онкологических пациентов характеризуется хорошим профилем безопасности: в процессе лечения побочные эффекты легкой степени тяжести отмечены у 8,9% пациентов, и не было выявлено каких-либо нежелательных явлений в течение последующих 6 месяцев наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших онкологическое заболевание и имеющих периферическую нейропатию вследствие приема цитостатиков, на фоне приема стандартной медикаментозной терапии рекомендуется применение высокоамплитудной импульсной магнитотерапии, на курс 10 процедур, проводимых через день.

2. У пациентов с периферической нейропатией на фоне приема цитостатиков процедуры высокоамплитудной импульсной магнитотерапии проводятся на область верхних (кисти) и/или нижних конечностей (стопы) путем контактного помещения индуктора аппарата непосредственно над зоной воздействия. Воздействие рекомендуется осуществлять путем последовательного применения 6 режимов:

- 1) в течение 30 секунд применять частоту 5 Гц, соотношение импульс/пауза 1:1;
- 2) 30 секунд применять частоту 1 Гц, соотношение импульс/пауза 1:1;
- 3) 2 минуты использовать частоту 10 Гц, соотношение импульс/пауза 12:6;
- 4) 1 минуту применять частоту 1 Гц, соотношение импульс/пауза 1:1;
- 5) 2 минуты использовать частоту 10 Гц соотношение импульс/пауза 12:6;
- 6) в течение 1 минуты применять частоту 1 Гц, соотношение импульс/ пауза 1:1.

Значение интенсивности на поверхности катушки индуктора рекомендуется менять в следующем режиме: во время первой процедуры интенсивность магнитной индукции составляет 200 мТл, второй – 300 мТл, третьей – 400 мТл, четвертой – 500 мТл, с пятой по десятую процедуру – 600 мТл. Суммарное время воздействия на одну процедуру – 14 минут, по 7 минут на одну конечность.

3. Реабилитационная методика с использованием высокоамплитудной импульсной магнитотерапии доказала свою безопасность и эффективность у

онкологических пациентов с периферическими нейропатиями, вызванными приемом цитостатиков, в связи с чем, при условии соблюдения критериев отбора и учета общепринятых противопоказаний к применению данного физиотерапевтического метода, рекомендуется для использования в работе реабилитационных центров и специализированных отделений у данной категории пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ALC – Ацетил-L-карнитин (Acetyl-L-carnitine)

СТСАЕ – Общие терминологические критерии для обозначения нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

EORTC QLQ-CIPN20 – Опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака – Периферическая нейропатия, вызванная химиотерапией, шкала из 20 пунктов (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-Item Scale)

EORTC-QLQ-C30 – Опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака, 30 основных пунктов (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30)

ESMO – Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)

HADS – Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)

IL-10 – Интерлейкин 10 (Interleukin-10)

IL-6 – Интерлейкин 6 (Interleukin-6)

NMN – Никотинамид мононуклеотид (Nicotinamide mononucleotide)

TNF- α – Фактор некроза опухоли-альфа (Tumor Necrosis Factor- α)

TRPA1 – Транзиентный рецепторный потенциал анкирин-1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1)

TRPV1 – Транзиентный рецепторный потенциал ваниллоидного типа 1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1)

TRP-каналы – каналы переходного рецепторного потенциала

ВИМТ – высокоамплитудная импульсная магнитотерапия

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

НАД – Никотинамидадениндинуклеотид

ПНИЦ – периферическая нейропатия, индуцированная цитостатиками

РМЖ – рак молочной железы

ХТ – химиотерапия

ЭНМГ – электронейромиография

ЭУВТ – экстракорпоральная ударно-волновая терапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Замиль М.Х. Применение ТЭНС и акупунктуры у онкологических больных с дистальной полинейропатией, индуцированной цитостатиками / М.Х. Аль-Замиль, Н.Г. Куликова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 35–37.
2. Аль-Замиль, М. Х. Сравнительный анализ между высокоинтенсивной низкоамплитудной транскожной электростимуляцией и низкоинтенсивной высокоамплитудной транскожной электростимуляцией при лечении нейропатического болевого синдрома у пациентов с СД 2-го типа / М. Х. Аль-Замиль, И. А. Миненко, Н. Г. Куликова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 5. – С. 2.
3. Афанасьева З.А. Профилактика и лечение постхимиотерапевтической полинейропатии / З.А. Афанасьева, А.И. Хасанова, Т.В. Матвеева [и др.]. – Казань: Участок ротапечати НБКГМА, 2019. – 31 с.
4. Блинов, Д. В. Организация реабилитации пациенток с опухолями яичников: современные подходы и будущие направления / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 303-316.
5. Богомолова И.А. Современное состояние проблемы, возможности лечения периферической полинейропатии и реабилитации пациентов с колоректальным раком, получающих химиотерапию на основе препаратов платины / И.А. Богомолова, Ю.Д. Удалов, Л.А. Белова [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 73–80.
6. Власина, А. Ю. Оценка ранних проявлений постовариоэктомического синдрома у женщин с пограничными опухолями яичников / А. Ю. Власина, А. Г. Солопова, А. Е. Иванов, И. М. Жалялова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 269–282.

7. Вычугжанина, А. А. Современное представление о таксан-индуцированной периферической полинейропатии (обзор литературы) / А. А. Вычугжанина, Ю. В. Каракулова // Неврологические чтения в Перми: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 155-летию со дня рождения проф. В. П. Первушина, 21–23 нояб. 2024 г. — Пермь: Перм. нац. исслед. политехн. ун-т, 2024. — С. 36–42.

8. Грушина Т.И. Методы реабилитации онкологических больных с периферической полинейропатией, индуцированной цитостатиками / Т.И. Грушина, Т.В. Кончугова, Д.Б. Кульчицкая [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – Т. 98, № 1. – С. 58–63.

9. Грушина, Т. И. Показания для проведения медицинской реабилитации ряда онкологических больных с осложнениями радикального лечения в условиях многопрофильного стационара / Т. И. Грушина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92, № 3. – С. 57–61.

10. Грушина, Т. И. Ударно-волновая терапия в онкологии: *in vitro*, *in vivo*, реабилитация / Т. И. Грушина, И. И. Орлов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2022. - Т. 99, № 3. - С. 58-65.

11. Добреско, Ю. А. Острый болевой синдром, индуцированный таксанами, у пациентов с раком молочной железы / Ю. А. Добреско, П. И. Пилипенко, Л. А. Щепанкевич // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23, № 1. – С. 83-88.

12. Добреско, Ю. А. Оценка экспрессии цитокинов при периферической нейропатии, индуцированной паклитакселом / Ю. А. Добреско, В. Е. Войцицкий, О. П. Хрипко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 1. – С. 55.

13. Живолупов С.А. Магнитная стимуляция в неврологии (теоретические основы, диагностические возможности, терапевтическая эффективность) / С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов, А.А. Михайленко, И.Н. Самарцев, А.А. Юрин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 33, № 1. – С. 215–221.

14. Жуйкова, Л.Д. Картографический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения региона Сибири и Дальнего Востока в 1993-2022 гг. / Л. Д. Жуйкова, Е. Л. Чойнзонов, О. А. Ананина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 3. – С. 481-492.

15. Жуковская, Е. В. Возможности физиотерапии при реабилитации детей и подростков, перенесших онкологические заболевания / Е. В. Жуковская, Н. Е. Филиппова, Д. А. Волков, А. Ф. Карелин // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2023. – Т. 10, № 2. – С. 44–53.

16. Золотовская И.А. Клинические проявления полинейропатии у онкологических больных на фоне химиотерапии и возможность их фармакокоррекции (результаты наблюдательной программы ПОСЕЙДОН) / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, Т.М. Локштанова [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2018. – № 2. – С. 37–144.

17. Камилова, Т. А. Реабилитация в онкологии / Т. А. Камилова, А. С. Голота, Д. А. Вологжанин [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 27–34.

18. Карпина, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.

19. Карпов, С.М. Периферическая полинейропатия, индуцируемая химиотерапией, при раке молочной железы / С. М. Карпов, Х. К. С. Тамбиева, А. И. Клименко [и др.] // Неврологический вестник. – 2024. – Т. 56, № 4. – С. 403-410.

20. Куликов А.Г. Современные аспекты применения магнитной стимуляции в клинической практике / А.Г. Куликов, Д.Д. Воронина // Физиотерапия, бальнеотерапия и реабилитация. – 2016. – № 3. – С. 23–26.

21. Куликов, В. Ю. Влияние слабых экологических факторов на систему гемостаза и реактивность клеток эффекторов воспаления в эксперименте / В. Ю. Куликов // Мир науки, культуры, образования. – 2011. – № 3 (28). – С. 320–326.

22. Куликова, Н. Г. Роль нейрофизиологических показателей в оценке эффективности применения магнитной импульсной стимуляции при периферической нейропатии, индуцированной цитостатиками / Н. Г. Куликова, А. Д. Фесюн, Т. В. Кончугова, Д. Б. Кульчицкая // Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. – 2023. – № 2. – С. 13–19.

23. Озолия, Л. А. Роль современных методов физиотерапии в профилактике и лечении гинекологических заболеваний (обзор литературы) / Л. А. Озолия, Т. Н. Савченко, М. А. Анисимова // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирёва. – 2019. – Т. 6, № 3. – С. 121–127.

24. Переводчикова, Н.И. Неоадьювантная терапия больных местнораспространенным неоперабельным раком молочной железы / Н.И. Переводчикова // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2012. – № 1. – С. 21–25.

25. Пилипенко, П. И. Проблемы ранней диагностики химиоиндуцированной периферической нейропатии / П. И. Пилипенко, В. Е. Войцицкий, Ю. А. Добреско // Сибирский медицинский вестник. – 2021. – № 1. – С. 34–39.

26. Приходько, В. А. Современные животные модели химиоиндуцированной периферической полинейропатии / В. А. Приходько, Т. М. Матузок, С. В. Оковитый // Биомедицина. — 2024. — Т. 20, № 3. — С. 61–65.

27. Солопова, А. Г. Неврологические расстройства после гистерэктомии: от патогенеза к клинике / А. Г. Солопова, Д. В. Блинов, Е. Бегович [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 54–64.

28. Солопова, А. Г. Реабилитация онкогинекологических больных: актуальные проблемы и возможные решения / А. Г. Солопова, А. Ю. Власина, Л. Э. Идрисова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – № 5 (93). – С. 87–96.

29. Стрункин, Д.Н. Современные аспекты систематики, диагностики и лечения рака молочной железы / Д.Н. Стрункин, В.В. Конончук, Л.Ф. Гуляева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 25–39.

30. Тихонова О.А. Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы) / О.А. Тихонова, Д.С. Дружинин, А.М. Тынтерова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 10–21.

31. Хайдаров, Н.К. Участие окислительного стресса и митохондриальной дисфункции в развитии химиоиндуцированной полинейропатии, развивающейся на фоне терапии рака яичников / Н.К. Хайдаров, М.М. Раимова, Н.Н. Панжиева // Вестник молодого ученого. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 69–73.

32. Ходасевич, Л. С. Эндоекологическая реабилитация и лечение онкологических больных на курорте (обзор литературы) / Л. С. Ходасевич, Э. С. Худоев, И. О. Наследникова, А. Л. Ходасевич // Экология человека. – 2019. – № 11. – С. 55–64.

33. Чиж, Г.А. Патофизиология химиоиндуцированной периферической нейропатии как причина неудач в профилактике данного осложнения / Г.А. Чиж, И.В. Рыков, Д.С. Орлова [и др.] // Сборник научных трудов СПб больницы РАН. – 2023. – С. 220–234.

34. Чиж, Г.А. Профилактика и лечение химиоиндуцированной периферической нейропатии / Г.А. Чиж, И.В. Рыков, Д.С. Орлова [и др.] // Сборник научных трудов СПб больницы РАН. – 2024. – С. 228–243.

35. Abdi, S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a challenge for clinicians / S. Abdi, P.M. Dougherty // Oncology (Williston Park). – 2016. – Vol. 30, № 11. – P. 1030.

36. Abouelmagd, G.M.T. Lidocaine Infusion Versus Duloxetine for Prevention and Management of Taxane-Induced Peripheral Neuropathy among Breast Cancer Patients – A Randomized Controlled Study / G.M.T. Abouelmagd, S.A. El-Karadawy, M.M. Abo-ollo [et al.] // Pain Physician. – 2023. – Vol. 26, № 5. – P. E497–E507.

37. Aghili, M. Duloxetine to prevent neuropathy in breast cancer patients under paclitaxel chemotherapy (a double-blind randomized trial) / M. Aghili, M. Taherioun, F. Jafari [et al.] // Support. Care Cancer. – 2024. – Vol. 32, № 8. – P. 493.

38. Akhilesh. Bergein ameliorates chemotherapy-induced neuropathic pain in rats by modulating TRPA1/TRPV1/NR2B signalling / Akhilesh, D. Chouhan, O. Ummadisetty [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2023. – Vol. 125, Pt A. – Article 111100.
39. Akin, E.J. Paclitaxel increases axonal localization and vesicular trafficking of Nav1.7 / E.J. Akin, M. Alsaloum, G.P. Higerd, [et al.] // *Brain.* – 2021. – Vol. 144, № 6.
40. Albers, J.W. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds / J.W. Albers, V. Chaudhry, G. Cavaletti, R.C. Donehower // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 2014, № 3.
41. Al-Romaiyan, A. An aqueous *Commiphora myrrha* extract ameliorates paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain in mice / A. Al-Romaiyan, A. Barakat, L. Jose, W. Masocha // *Front. Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Article 1295096.
42. Alsharif, F. Discovering the Use of Complementary and Alternative Medicine in Oncology Patients: A Systematic Literature Review / F. Alsharif // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2021. – Article 6619243.
43. Anghelescu, D.L. Prospective randomized trial of interventions for vincristine-related neuropathic pain / D.L. Anghelescu, J.M. Tesney, S. Jeha [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2020. – Vol. 67, № 9. – Article e28539.
44. Areti, A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy / A. Areti, V.G. Yerra, V. Naidu, A. Kumar // *Redox Biol.* - 2014. - Vol. 2. - P. 289–295.
45. Argyriou, A.A. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update / A.A. Argyriou, J. Bruna, P. Marmiroli, G. Cavaletti // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2012. – Vol. 82, № 1. – P. 51–77.
46. Attal, N. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study / N. Attal, D. Bouhassira, M. Gautron [et al.] // *Pain.* – 2009. – Vol. 144, № 3. – P. 245–252.
47. Avallone, A. Pathophysiology and Therapeutic Perspectives for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy / A. Avallone, S. Bimonte, C. Cardone, [et al.] // *Anticancer Research.* – 2022. – Vol. 42, № 1.

48. Bae, E.H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: mechanisms and therapeutic avenues / E.H. Bae, M.K. Greenwald, A.G. Schwartz // *Neurotherapeutics*. - 2021. - Vol. 18, № 4. - P. 2384–2396.

49. 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. – Vol. 7, no. 1. – P. e00558.

50. Bandos, H. Long-term Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30 / H. Bandos, J. Melnikow, D.R. Rivera [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2018. – Vol. 110, № 2. – dx10.1158/1078-0432.CCR.171162.

51. Bao T. Health-Related Quality of Life in Cancer Survivors with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized Clinical Trial / T. Bao, R. Baser, C. Chen [et al.] // *Oncologist*. – 2021. – Vol. 26, no. 11. – P. e2070–e2078.

52. Barrell, K. Peripheral Neuropathy / K. Barrell, A.G. Smith // *Med. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 103, № 2. – P. 383–397.

53. Bedder M. Magnetic peripheral nerve stimulation (mPNS) for chronic pain / M. Bedder, L. Parker // *Journal of Pain Research*. – 2023. – Vol. 16. – P. 2365–2373.

54. Berrington de Gonzalez, A. Ionizing Radiation / A. Berrington de Gonzalez, A. Bouville, P. Rajaraman [et al.] // In: *Cancer epidemiology and prevention* / ed. by M. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan [et al.]. – New York (NY): Oxford Univ. Press, 2017. – P. 227–248.

55. Boukelmoune, N. Nasal administration of mesenchymal stem cells reverses chemotherapy-induced peripheral neuropathy in mice / N. Boukelmoune, G. Laumet, Y. Tang [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2021. – Vol. 93. – P. 43–54.

56. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424.

57. Brown, T.J. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / T.J. Brown, R. Sedhom, A. Gupta // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5, № 5. – P. 750.

58. Brugnoletti, F. Recurrent intrathecal methotrexate induced neurotoxicity in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia: Serial clinical and radiologic findings / F.

Brugnoletti, E.B. Morris, F.H. Laningham [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 293–295.

59. Bruna, J. Efficacy of a Novel Sigma-1 Receptor Antagonist for Oxaliplatin-Induced Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial / J. Bruna, S. Videla, A.A. Argyriou [et al.] // *Neurotherapeutics.* – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 178–189.

60. Burgess, J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: epidemiology, pathomechanisms and treatment / J. Burgess, M. Ferdousi, D. Gosal [et al.] // *Oncol. Ther.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 385–450.

61. Canta, A. Calmangafodipir Reduces Sensory Alterations and Prevents Intraepidermal Nerve Fibers Loss in a Mouse Model of Oxaliplatin Induced Peripheral Neurotoxicity / A. Canta, A. Chiorazzi, E. Pozzi [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 7. – Article 594.

62. Cavaletti G. Management of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy / G. Cavaletti, P. Marmiroli // *Cancers.* – 2020. – Vol. 12, no. 6. – P. 1370.

63. Cavaletti G. Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity / G. Cavaletti, P. Marmiroli // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2018. – Vol. 19, no. 2. – P. 113–121.

64. Cavaletti, G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity / G. Cavaletti, P. Marmiroli // *Nat. Rev. Neurol.* – 2010. – Vol. 6, № 12. – P. 657–666.

65. Cho, H.S. Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibiting C-X-C Motif Chemokine Receptor 2 / H.S. Cho, Y.I. Choi, S.U. Park [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 3. – Article 1855.

66. Chukyo, A. Oxaliplatin-induced changes in expression of transient receptor potential channels in the dorsal root ganglion as a neuropathic mechanism for cold hypersensitivity / A. Chukyo, T. Chiba, T. Kambe [et al.] // *Neuropeptides.* – 2018. – Vol. 67. – P. 95–101.

67. Clark, D.E. Application of virtual screening to the discovery of novel nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors with potential for the

treatment of cancer and axonopathies / D.E. Clark, B. Waszkowycz, M. Wong [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, № 12. – P. 2920–2926.

68. Coleman, M.P. Programmed axon degeneration: from mouse to mechanism to medicine / M.P. Coleman, A. Höke // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 183–196.

69. Colvin, L.A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? / L.A. Colvin // *Pain.* – 2019. – Vol. 160, Suppl. 1. – P. S1–S10.

70. Crevenna, R. Physical interventions for patients suffering from chemotherapy-induced polyneuropathy / R. Crevenna, F.D. Ashbury // *Supportive Care in Cancer.* – 2018. – Vol. 26, No 4. – P. 1017-1018.

71. Cuddihey, H. Role of the Endocannabinoid System in the Regulation of Intestinal Homeostasis / H. Cuddihey, W.K. MacNaughton, K.A. Sharkey // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 947–963.

72. D'Andre, S. Topical Cannabinoids for Treating Chemotherapy-Induced Neuropathy: A Case Series / S. D'Andre, S. McAllister, J. Nagi [et al.] // *Integr. Cancer Ther.* – 2021. – Vol. 20. – Article 15347354211061739.

73. Deer, T.R. Peripherally induced reconditioning of the central nervous system: a proposed mechanistic theory for sustained relief of chronic pain with percutaneous peripheral nerve stimulation / T.R. Deer, S. Eldabe, S.M. Falowski [et al.] // *J. Pain Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 721–736.

74. Desforges, A.D. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update / A.D. Desforges, C.M. Hebert, A.L. Spence [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2022. – Vol. 147. – P. 112671.

75. Di Stefano, M. A rise in NAD precursor nicotinamide mononucleotide (NMN) after injury promotes axon degeneration / M. Di Stefano, I. Nascimento-Ferreira, G. Orsomando [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 731–742.

76. Díaz, A.F. Analgesic and Antidepressant Effects of Oltipraz on Neuropathic Pain in Mice by Modulating Microglial Activation / A.F. Díaz, S. Polo, N. Gallardo [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 6. – Article 890.

77. Diniz P. Nitric oxide mediates the effects of pulsed electromagnetic field stimulation on the osteoblast proliferation and differentiation / P. Diniz, K. Soejima, G. Ito // Nitric Oxide – Biology and Chemistry. – 2002. – Vol. 7, No. 1. – P. 18–23.

78. Dorsey, S.G. The National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / S.G. Dorsey, I.R. Kleckner, D. Barton [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2019. – Vol. 111, № 6. – P. 531–537.

79. Driessen, C.M. Assessing the impact of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity on the quality of life of cancer patients: the introduction of a new measure / C.M. Driessen, K.M. de Kleine-Bolt, A.J. Vingerhoets [et al.] // Support Care Cancer. – 2012. – Vol. 20, № 4. – P. 877–881.

80. Dworkin R.H. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations / R.H. Dworkin, A.B. O'Connor, J. Kent [et al.] // Pain. – 2013. – Vol. 154, no. 11. – P. 2249–2261.

81. Eckhoff, L. Risk of docetaxel-induced peripheral neuropathy among 1,725 Danish patients with early-stage breast cancer / L. Eckhoff, A.S. Knoop, M.B. Jensen [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2013. – Vol. 142, № 1. – P. 109–118.

82. El-Fataty, B.M. Role of metformin in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with stage III colorectal cancer: randomized, controlled study / B.M. El-Fataty, O.M. Ibrahim, F.Z. Hussien, T.M. Mostafa // Int. J. Colorectal Dis. – 2018. – Vol. 33, № 12. – P. 1675–1683.

83. Elgayar, S.L. Combined effects of high-intensity focused electromagnetic therapy and pelvic floor exercises on pelvic floor muscles and sexual function in postmenopausal women / S.L. Elgayar // Obstetrics & Gynecology Science. – 2024. – Vol. 67, No. 6. – P. 574-585.

84. Farshchian, N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy / N. Farshchian, A. Alavi, S. Heydarheydari, N. Moradian // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2018. – Vol. 82, № 5. – P. 787–793.

85. Franceschi, S. Infectious Agents / S. Franceschi, H.B. El-Serag, D. Forman [et al.] // In: Cancer epidemiology and prevention / ed. by M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan [et al.]. – New York (NY): Oxford Univ. Press, 2017. – P. 433–460

86. Franconi G. A Systematic Review of Experimental and Clinical Acupuncture in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / G. Franconi, L. Manni, S. Schroder [et al.] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–7.

87. Gapstur, S. In: Cancer epidemiology and prevention / S. Gapstur, P.J. Brooks, M.J. Thun [et al.] ; ed. by M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan [et al.]. – New York (NY): Oxford Univ. Press, 2017. – P. 213–226.

88. Gerdts, J. SARM1 activation triggers axon degeneration locally via NAD⁺ destruction / J. Gerdts, E.J. Brace, Y. Sasaki, A. DiAntonio, J. Milbrandt // Science. – 2015. – Vol. 348, № 6233. – P. 453–457.

89. Gewandter, J.S. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors / J.S. Gewandter, S.G. Mohile, C.E. Heckler [et al.] // Support. Care Cancer. – 2014. – Vol. 22, № 7. – P. 1807–1814.

90. Gewandter, J.S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and its treatment: an NIH Collaboratory study of claims data / J.S. Gewandter, A.S. Kleckner, J.H. Marshall [et al.] // Support. Care Cancer. – 2020. – Vol. 28, № 6. – P. 2553–2562.

91. Gießen-Jung, C. Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie / C. Gießen-Jung, L. von Baumgarten // Dtsch. Med. Wochenschr. - 2018. - Vol. 113, № 13. - P. 970–978.

92. Gilley, J. Rescue of peripheral and CNS axon defects in mice lacking NMNAT2 / J. Gilley, R. Adalbert, G. Yu, M.P. Coleman // J. Neurosci. – 2013. – Vol. 33, № 33. – P. 13410–13424.

93. Glimelius, B. Persistent prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using calmagofodipir (PledOx®): a placebo-controlled randomised phase II

study (PLIANT) / B. Glimelius, N. Manojlovic, P. Pfeiffer [et al.] // *Acta Oncol.* – 2018. – Vol. 57, № 3. – P. 393–402.

94. Green, A.C. Ultraviolet radiation / A.C. Green, D.C. Whiteman, M. Thun [et al.] // In: *Cancer epidemiology and prevention* / ed. by M. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan [et al.]. – New York (NY): Oxford Univ. Press, 2017. – P. 249–258.

95. Grothey, A. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer / A. Grothey, A.F. Sobrero, A.F. Shields [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378, № 13. – P. 1177–1188.

96. Groves, A. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy / A. Groves, Y. Kihara, J. Chun // *J. Neurol. Sci.* – 2013. – Vol. 328, № 1–2. – P. 9–18.

97. Guillaumot, M.A. Oxaliplatin-induced neuropathy: the preventive effect of a new super-oxide dismutase modulator / M.A. Guillaumot, O. Cerles, H.C. Bertrand [et al.] // *Oncotarget.* – 2019. – Vol. 10, № 60. – P. 6418–6431.

98. Güler, S. Lidocaine as an anti-arrhythmic drug: Are there any indications left? / S. Güler, H. Könemann, J. Wolfes [et al.] // *Clin. Transl. Sci.* – 2023. – Vol. 16, № 12. – P. 2429–2437.

99. Hamity, M.V. Nicotinamide riboside relieves paclitaxel-induced peripheral neuropathy and enhances suppression of tumor growth in tumor-bearing rats / M.V. Hamity, S.R. White, C. Blum [et al.] // *Pain.* – 2020. – Vol. 161, № 10. – P. 2364–2375.

100. Hanai, A. Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: prospective self-controlled trial / A. Hanai, H. Ishiguro, T. Sozu [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2018. — Vol. 110, № 2. — P. 141—148.

101. Hansen, J.S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabis-based medicine in a patient population included in a randomized, placebo-controlled, clinical trial / J.S. Hansen, F. Boix, J.B. Hasselstrøm [et al.] // *Clin. Transl. Sci.* – 2024. – Vol. 17, № 1. – Article e13685.

102. Hausheer, F.H. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / F.H. Hausheer, R.L. Schilsky, S. Bain [et al.] // *Semin. Oncol.* - 2006. - Vol. 33, № 1. - P. 15–49.

103. Hershman, D.L. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group clinical trials / D.L. Hershman, C. Till, J.D. Wright [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2016. - Vol. 34, № 25. - P. 3014–3022.

104. Hershman, D.L. Effect of Acupuncture vs Sham Acupuncture or Waitlist Control on Joint Pain Related to Aromatase Inhibitors Among Women With Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial / D.L. Hershman, J.M. Unger, H. Greenlee [et al.] // *JAMA.* – 2018. – Vol. 320, № 2. – P. 167–176.

105. Hershman, D.L. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline / D.L. Hershman, C. Lacchetti, R.H. Dworkin [et al.]; American Society of Clinical Oncology // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 18. – P. 1941–1967.

106. Hershman, D.L. Two-Year Trends of Taxane-Induced Neuropathy in Women Enrolled in a Randomized Trial of Acetyl-L-Carnitine (SWOG S0715) / D.L. Hershman, J.M. Unger, K.D. Crew [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2018. – Vol. 110, № 6. – P. 669–676.

107. Hines, R.B. The association between sociodemographic, clinical, and potentially preventive therapies with oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients / R.B. Hines, C. Schoborg, T. Sumner [et al.] // *Support. Care Cancer.* – 2023. – Vol. 31, № 7. – P. 386.

108. Hu, L.Y. Prevention and Treatment for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Therapies Based on CIPN Mechanisms / L.Y. Hu, M.W.L. Mi, G.C. Wu [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 184–196.

109. Huang, N.L. Metformin inhibits TNF-alpha-induced IkappaB kinase phosphorylation, IkappaB-alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation / N.L. Huang, S.H. Chiang, C.H. Hsueh [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 134, № 2. – P. 169–175.

110. Huwiler, A. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: Recent findings and new perspectives / A. Huwiler, U. Zangemeister-Wittke // *Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 185. – P. 34–49.

111. Irwin, M. L. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors / M. L. Irwin, B. Cartmel, C. P. Gross [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2015. – Vol. 33, No 10. – P. 1104–1111.

112. Izgu, N. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with classical massage in breast cancer patients receiving paclitaxel: An assessor-blinded randomized controlled trial / N. Izgu, Z.G. Metin, C. Karadas [et al.] // *Eur. J. Oncol. Nurs.* – 2019. – Vol. 40. – P. 36–43.

113. Jin, L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among patients with ovarian cancer / L. Jin, Y. Zhang, W. Yang // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 149, № 3. – P. 303–308.

114. Jing, Y. The trend of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in ovarian cancer survivors and its impacts on daily life during and one year after treatment / Y. Jing, H.Y. Lv, S.W. Feng // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 37, № 5. – P. 696–699.

115. Jones K.F. Pharmacological and Nonpharmacological Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Scoping Review of Randomized Controlled Trials / K.F. Jones, S. Wechsler, D. Zulewski, L. Wood // *J. Palliat. Med.* – 2022. – Vol. 25, № 6. – P. 964–995.

116. Jordan B. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Polyneuropathy / B. Jordan, F. Jahn, S. Sauer, K. Jordan // *Breast Care.* – 2019. – Vol. 14, no. 2. – P. 79–84.

117. Jordan, B. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up / B. Jordan, A. Margulies, F. Cardoso [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2020. – Vol. 31, № 10. – P. 1306–1319.

118. Kamp, C.B. Beneficial and harmful effects of tricyclic antidepressants for adults with major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis and trial

sequential analysis / C.B. Kamp, J.J. Petersen, P. Faltermeier [et al.] // *BMJ Ment. Health.* – 2024. – Vol. 27, № 1. – Article e300730.

119. Kang, L. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment / L. Kang, Y. Tian, S. Xu, H. Chen // *J. Neurol.* – 2021. – Vol. 268, № 9. – P. 3269–3282.

120. Kapural L. Safety and Efficacy of Axon Therapy (SEAT Study), Utilizing Magnetic Peripheral Nerve Stimulation (mPNS) for Treatment of Neuropathic Pain / L. Kapural, J. Patel, J.C. Rosenberg [et al.] // *Journal of Pain Research.* – 2024. – Vol. 17. – P. 3167–3174.

121. Kasatkina, L.A. Neuroprotective and Immunomodulatory Action of the Endocannabinoid System under Neuroinflammation / L.A. Kasatkina, S. Rittchen, E.M. Sturm // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 11. – Article 5431.

122. Katsura, C. Breast cancer: presentation, investigation and management / C. Katsura, I. Ogunmwonyi, H.K. Kankam, S. Saha // *Br. J. Hosp. Med.* – 2022. – Vol. 83, № 2. – P. 1–7.

123. Kautio, A.L. Burden of chemotherapy-induced neuropathy – a cross-sectional study / A.L. Kautio, M. Haanpää, H. Kautiainen [et al.] // *Support. Care Cancer.* – 2011. – Vol. 19, № 12. – P. 1991–1996.

124. Kerckhove, N. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review / N. Kerckhove, A. Collin, S. Condé [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 86.

125. Kieffer, J.M. Evaluation of the psychometric properties of the EORTC chemotherapy-induced peripheral neuropathy questionnaire (QLQ-CIPN20) / J.M. Kieffer, T.J. Postma, L. van de Poll-Franse [et al.] // *Qual. Life Res.* – 2017. – Vol. 26, № 11. – P. 2999–3010.

126. Klafke, N. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) with Non-Pharmacological Interventions: Clinical Recommendations from a Systematic Scoping Review and an Expert Consensus Process

/ N. Klafke, J. Bossert, B. Kröger [et al.] // *Med. Sci. (Basel)*. – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 15.

127. Kleckner, I.R. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial / I.R. Kleckner, C. Kamen, J.S. Gewandter [et al.] // *Support. Care Cancer*. — 2018. — Vol. 26. — P. 1019–1028.

128. Kokotis, P. Oxaliplatin-Induced Neuropathy: A Long-Term Clinical and Neurophysiologic Follow-Up Study / P. Kokotis, M. Schmelz, E. Kostouros [et al.] // *Clin. Colorectal Cancer*. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. e133–e140.

129. Lauria, G. Skin biopsy as a diagnostic tool in peripheral neuropathy / G. Lauria, G. Devigili // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* - 2007. - Vol. 3, № 10. - P. 546–557.

130. Lee, J.H. Analgesic Effect of SH003 and *Trichosanthes kirilowii* Maximowicz in Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain in Mice / J.H. Lee, B. Kim, S.G. Ko, W. Kim // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2022. – Vol. 44, № 2. – P. 718–730.

131. Lee, J.H. *Zingiber officinale* Roscoe Rhizomes Attenuate Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain in Mice / J.H. Lee, D. Min, D. Lee, W. Kim // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, № 3. – Article 548.

132. Lee, K. Herbal Prescription SH003 Alleviates Docetaxel-Induced Neuropathic Pain in C57BL/6 Mice / K. Lee, J.M. Ku, Y.J. Choi [et al.] // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2021. – Article 4120334.

133. Leung A. Transcutaneous magnetic stimulation (TMS) in alleviating post-traumatic peripheral neuropathic pain States: a case series / A. Leung, A. Fallah, S. Shukla // *Pain Med.* – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 1196–1199.

134. Li, H. Paclitaxel-Associated Mechanical Sensitivity and Neuroinflammation Are Sex-, Time-, and Site-Specific and Prevented through Cannabigerol Administration in C57Bl/6 Mice / H. Li, S.J. Ward // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 8. – Article 4277.

135. Liu, H.W. Pharmacological bypass of NAD⁺ salvage pathway protects neurons from chemotherapy-induced degeneration / H.W. Liu, C.B. Smith, M.S. Schmidt [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2018. – Vol. 115, № 42. – P. 10654–10659.

136. Lohse-Busch, H. Focused low-energy extracorporeal shock waves with distally symmetric polyneuropathy (DSPNP): a pilot study / H. Lohse-Busch, E. Marlinghaus, U. Reime, U. Mewis // *NeuroRehabilitation*. - 2014. - Vol. 35, No 2. - P. 227-233.

137. Loprinzi, C.L. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update / C.L. Loprinzi, C. Lacchetti, J. Bleeker [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 28. – P. 3325–3348.

138. Lu, W. Acupuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Pilot Trial / W. Lu, A. Giobbie-Hurder, R.A. Freedman [et al.] // *Oncologist*. – 2020. – Vol. 25, № 4. – P. 310–318.

139. Luo, F. Efficacy of the traditional Chinese medicine, Buyang Huanwu Decoction, at preventing taxane-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients: a prospective, randomized, controlled study / F. Luo, D. Wan, J. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2024. – Vol. 103, № 9.

140. Luo, X. Resolvin D5 Inhibits Neuropathic and Inflammatory Pain in Male But Not Female Mice: Distinct Actions of D-Series Resolvins in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / X. Luo, Y. Gu, X. Tao [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 10. – Article 745.

141. Lynch, M.E. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain / M.E. Lynch, P. Cesar-Rittenberg, A.G. Hohmann // *J. Pain Symptom Manage.* – 2014. – Vol. 47, № 1. – P. 166–173.

142. Ma, J. Cell-specific role of histone deacetylase 6 in chemotherapy-induced mechanical allodynia and loss of intraepidermal nerve fibers / J. Ma, R.T. Trinh, I.D. Mahant [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 12. – P. 2877–2890.

143. MacDonald, J.M. The *Drosophila* cell corpse engulfment receptor Draper mediates glial clearance of severed axons / J.M. MacDonald, M.G. Beach, E. Porpiglia [et al.] // *Neuron*. – 2006. – Vol. 50, № 6. – P. 869–881.

144. Mackey, J.R. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial / J.R. Mackey, M. Martin, T. Pienkowski [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 72–80.

145. Madsen, M.L. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review / M.L. Madsen, H. Due, N. Ejsskjær [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 84, № 3. – P. 471–485.

146. Maihöfner, C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin / C. Maihöfner, I. Diel, H. Tesch, T. Quandel, R. Baron // *Support. Care Cancer.* – 2021. – Vol. 29, № 8. – P. 4223–4238.

147. Majithia, N. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons / N. Majithia, S.M. Temkin, K.J. Ruddy [et al.] // *Support. Care Cancer.* – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 1439–1447.

148. Mao-Ying, Q.L. The anti-diabetic drug metformin protects against chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a mouse model / Q.L. Mao-Ying, A. Kavelaars, K. Krukowski [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 6. – Article e100701.

149. Marcotti, A. TRPA1 modulation by Sigma-1 receptor prevents oxaliplatin-induced painful peripheral neuropathy / A. Marcotti, J. Fernández-Trillo, A. González [et al.] // *Brain.* – 2023. – Vol. 146, № 2. – P. 475–491.

150. Mattar, M. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Recent Update on Pathophysiology and Treatment / M. Mattar, F. Umutoni, M.A. Hassan [et al.] // *Life (Basel).* – 2024. – Vol. 14, № 8. – Article 991.

151. Mendoza, T.R. Measuring therapy-induced peripheral neuropathy: preliminary development and validation of the Treatment-Induced Neuropathy Assessment Scale / T.R. Mendoza, X.S. Wang, L.A. Williams [et al.] // *J. Pain.* – 2015. – Vol. 16, № 10. – P. 1032–1043.

152. Meregalli, C. Neurofilament light chain as disease biomarker in a rodent model of chemotherapy induced peripheral neuropathy / C. Meregalli, G. Fumagalli, P. Alberti [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2018. – Vol. 307. – P. 129–132.

153. Miaskowski, C. Chemotherapy-induced neuropathy in cancer survivors / C. Miaskowski, J. Mastick, S.M. Paul [et al.] // *J. Pain Symptom Manage.* - 2017. - Vol. 54, № 2. - P. 204–218.

154. Miller K.D. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 / K.D. Miller, L. Nogueira, A.B. Mariotto [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* – 2019. – Vol. 69, no. 5. – P. 363–385.

155. Miltenburg, N.C. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey / N.C. Miltenburg, W. Boogerd // *Cancer Treat. Rev.* – 2014. – Vol. 40, № 7. – P. 872–882.

156. Molassiotis, A. 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, H.L. Cheng, V. Lopez [et al.] // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 132.

157. Mols, F. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review / F. Mols, T. Beijers, G. Vreugdenhil, L. van de Poll-Franse // *Support. Care Cancer.* – 2014. – Vol. 22, № 8. – P. 2261–2269.

158. Moreau, P. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study / P. Moreau, H. Pylypenko, S. Grosicki [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 431–440.

159. Nasim, N. Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects / N. Nasim, I.S. Sandeep, S. Mohanty // *Nucleus (Calcutta).* – 2022. – Vol. 65, № 3. – P. 399–411.

160. National Cancer Institute. SEER*Stat Software. Version 8.4.1.1 [Electronic resource]. – URL: <https://seer.cancer.gov/seerstat/> (accessed: Nov. 2023).

161. Navia-Pelaez, J.M. AIBP regulates TRPV1 activation in chemotherapy-induced peripheral neuropathy by controlling lipid raft dynamics and proximity to TLR4 in dorsal root ganglion neurons / J.M. Navia-Pelaez, J. Borges Paes Lemes, L. Gonzalez [et al.] // *Pain.* – 2023. – Vol. 164, № 6. – P. e274–e285.

162. Nielsen, S.W. Oral cannabidiol for prevention of acute and transient chemotherapy-induced peripheral neuropathy / S.W. Nielsen, S.D. Hasselsteen, H.S.H. Dominiak [et al.] // *Support. Care Cancer*. – 2022. – Vol. 30, № 11. – P. 9441–9451.

163. Pachman, D.R. A pilot study of minocycline for the prevention of paclitaxel-associated neuropathy: ACCRU study RU221408I / D.R. Pachman, T. Dockter, P.J. Zekan [et al.] // *Support. Care Cancer*. – 2017. – Vol. 25, № 11. – P. 3407–3416.

164. Pachman, D.R. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized Phase III trial N08CB (Alliance) / D.R. Pachman, R. Qin, D.K. Seisler [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 30. – P. 3416–3422.

165. Papapetrou, P. Intravenous Lidocaine Infusion to Treat Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / P. Papapetrou, A.J. Kumar, R. Muppuri, S. Chakraborty // *A A Case Rep.* – 2015. – Vol. 5, № 9. – P. 154–155.

166. Parsons, S.K. Performance of the FACT-GOG-Ntx to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in pediatric high risk Hodgkin lymphoma: report from the Children's Oncology Group AHOD 1331 study / S.K. Parsons, A.M. Rodday, Q. Pei [et al.] // *J. Patient Rep. Outcomes*. – 2023. – Vol. 7, № 1. – P. 113.

167. Perez, E.A. Microtubule inhibitors: differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance / E.A. Perez // *Mol. Cancer Ther.* - 2009. - Vol. 8, № 8. - P. 2086–2095.

168. Pfeiffer, P. Calmangafodipir for Prevention of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy: Two Placebo-Controlled, Randomized Phase 3 Studies (POLAR-A/POLAR-M) / P. Pfeiffer, M. Lustberg, J. Näsström [et al.] // *JNCI Cancer Spectr.* – 2022. – Vol. 6, № 6. – Article pkac075.

169. Pike, C.T. Healthcare costs and workloss burden of patients with chemotherapy-associated peripheral neuropathy in breast, ovarian, head and neck, and nonsmall cell lung cancer / C.T. Pike, H.G. Birnbaum, C.E. Muehlenbein [et al.] // *Chemother. Res. Pract.* – 2012. – 2012:913848.

170. Rao, R.D. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled,

crossover trial (N00C3) / R.D. Rao, J.C. Michalak, J.A. Sloan [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110, № 9. – P. 2110–2118.

171. Rattanakrong, N. Reliability and validity of the EORTC QLQ-CIPN20 among Thai women with breast cancer undergoing taxane-based chemotherapy / N. Rattanakrong, S. Thipprasopchock, A. Siriphorn, S. Boonyong // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 1547–1553.

172. Rice, D. Exercise induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: State of the art and future directions / D. Rice, J. Nijs, E. Kosek [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2019. – Vol. 20, No 11. – P. 1249–1266.

173. Rick O. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study / O. Rick, U. von Hehn, E. Mikus [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 2017. – Vol. 38, no. 2. – P. 85–94.

174. Sałat, K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1 - current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy / K. Sałat // *Pharmacol. Rep.* - 2020. - Vol. 72, № 3. - P. 486–507.

175. Samuels, N. Integrative Approaches to Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / N. Samuels, E. Ben-Arye // *Curr. Oncol. Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 3. – Article 23.

176. Saraiva, M. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 / M. Saraiva, P. Vieira, A. O'Garra // *J. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 217, № 1. – Article e20190418.

177. Sasaki, Y. NMNAT1 inhibits axon degeneration via blockade of SARM1-mediated NAD⁺ depletion / Y. Sasaki, T. Nakagawa, X. Mao [et al.] // *Elife*. – 2016. – Vol. 5. – Article e19749.

178. Schwartz, S.M. Epidemiology of Cancer / S.M. Schwartz // *Clin. Chem.* – 2024. – Vol. 70, № 1. – P. 140–149. – DOI: 10.1093/clinchem/hvad202.

179. Sepulveda, D.E. Cannabigerol (CBG) attenuates mechanical hypersensitivity elicited by chemotherapy-induced peripheral neuropathy / D.E. Sepulveda, D.P. Morris, W.M. Raup-Konsavage [et al.] // *Eur. J. Pain*. – 2022. – Vol. 26, № 9. – P. 1950–1966.

180. Seretny M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis / M. Seretny, G.L. Currie, E.S. Sena [et al.] // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, no. 12. – P. 2461–2470.

181. Shahim, P. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury / P. Shahim, M. Gren, V. Liman [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – Article number: 36791.

182. Shinde, S.S. Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy? – An ACCRU pilot trial / S.S. Shinde, D. Seisler, G. Soori [et al.] // *Support. Care Cancer*. – 2016. – Vol. 24, № 2. – P. 547–553.

183. Siff, L.N. The effect of commonly performed exercises on the levator Hiatus area and the length and strength of pelvic floor muscles in postpartum women / L.N. Siff, A.J. Hill, S.J. Walters [et al.] // *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* — 2020. — Vol. 26, № 1. — P. 61–66.

184. Sloth, M.C.L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors / M.C.L. Sloth, M.L.A. Thybo, A.B. Jensen [et al.] // *Ugeskr. Laeger*. – 2024. – Vol. 186, № 41. – P. V05240318. – In Danish.

185. Smania N. Therapeutic effects of peripheral magnetic stimulation on myofascial pain syndrome / N. Smania, E. Corato, A. Fiaschi [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2003. – Vol. 114, no. 2. – P. 350–358.

186. Smith T.L. Microcirculatory effects of pulsed electromagnetic fields / T.L. Smith, D. Wong-Gibbons, J. Maultsby // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2004. – Vol. 22, № 1. – P. 80–84.

187. Smith, E.M. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial / E.M. Smith, H. Pang, C. Cirrincione [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, № 13. – P. 1359–1367.

188. Smith, E.M.L. In search of a gold standard patient-reported outcome measure for use in chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials / E.M.L. Smith, R. Knoerl, J.J. Yang [et al.] // *Cancer Control*. – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 1073274818756608.

189. Song, X. Cost of peripheral neuropathy in patients receiving treatment for multiple myeloma: a US administrative claims analysis / X. Song, K.L. Wilson, J. Kagan, S. Panjabi // *Ther. Adv. Hematol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2040620719839025.

190. Staff, N.P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review / N.P. Staff, A. Grisold, W. Grisold, A.J. Windebank // *Ann. Neurol.* – 2017. – Vol. 81. – P. 772–781.

191. Steen, E.H. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis / E.H. Steen, X. Wang, S. Balaji [et al.] // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 184–198.

192. Stefansson, M. Oxaliplatin added to fluoropyrimidine for adjuvant treatment of colorectal cancer is associated with long-term impairment of peripheral nerve sensory function and quality of life / M. Stefansson, P. Nygren // *Acta Oncol.* – 2016. – Vol. 55, № 9–10. – P. 1227–1235.

193. Stillman, M. Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / M. Stillman, J.P. Cata // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 279–287.

194. Stockstill, K. Dysregulation of sphingolipid metabolism contributes to bortezomib-induced neuropathic pain / K. Stockstill, T.M. Doyle, X. Yan [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 215, № 5. – P. 1301–1313.

195. Stockstill, K. Sexually dimorphic therapeutic response in bortezomib-induced neuropathic pain reveals altered pain physiology in female rodents / K. Stockstill, C. Wahlman, K. Braden [et al.] // *Pain.* – 2020. – Vol. 161, № 1. – P. 177–184.

196. Stoller, S. Framework to leverage physical therapists for the assessment and treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN) / S. Stoller, S. Capozza, P. Alberti [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2023. – Vol. 31, № 5. – P. 293.

197. Streckmann, F. Exercise and Neuropathy: Systematic Review with Meta-Analysis / F. Streckmann, M. Balke, G. Cavaletti [et al.] // *Sports Med.* – 2022. – Vol. 52, № 5. – P. 1043–1065.

198. Stubblefield, M.D. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer / M.D. Stubblefield, H.J. Burstein, A.W. Burton [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2009. – Vol. 7, Suppl. 5. – P. S1–S26.

199. Sundar, R. Cryocompression for enhanced limb hypothermia in preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy / R. Sundar, A. Bandla, S. Tan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — Vol. 36, № 15 (suppl.). — P. 10095.

200. Sung, H. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* — 2021. — Vol. 71. — P. 209–249.

201. Supportive therapy in oncology patients, S3-level guideline of the Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF // Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, Februar 2020. – AWMF Registry Number 032/054OL. – Access date: 19.06.2020.

202. Surgeon General's Office. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the surgeon general. – Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014.

203. Tadijan, A. Intracellular Molecular Targets and Signaling Pathways Involved in Antioxidative and Neuroprotective Effects of Cannabinoids in Neurodegenerative Conditions / A. Tadijan, I. Vlašić, J. Vlainić [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 10. – Article 2049.

204. Takanashi, K. Goshajinkigan attenuates paclitaxel-induced neuropathic pain via cortical astrocytes / K. Takanashi, K. Shibata, K. Mizuno [et al.] // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2021. – Vol. 9, № 6. – Article e00850.

205. Tamburin, S. Taxane and epothilone-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment / S. Tamburin, S.B. Park, P. Alberti [et al.] // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2019. – Vol. 24, Suppl. 2. – P. S40–S51.

206. Taylor, A. The use of metformin is associated with decreased lumbar radiculopathy pain / A. Taylor, A.H. Westveld, M. Szkudlinska [et al.] // *J. Pain Res.* – 2013. – Vol. 6. – P. 755–763.

207. Tepper O.M. Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through endothelial release of FGF-2 / O.M. Tepper, M.J. Callaghan, E.I. Chang [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2004. – Vol. 18, No. 11. – P. 1231–1233.

208. Terkelsen, A.J. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes / A.J. Terkelsen, P. Karlsson, G. Lauria [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16, № 11. – P. 934–944.

209. Thomas, S. Peripheral Neuropathy Research Registry: A prospective cohort / S. Thomas, S. Ajroud-Driss, M.M. Dimachkie [et al.] // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 39–47.

210. Triarico, S. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment / S. Triarico, A. Romano, G. Attinà [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 4112.

211. Tsoleridis, T. Validation of the Patient Neurotoxicity Questionnaire for Patients Suffering From Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Greek / T. Tsoleridis, P. Chloropoulou, A. Tsaroucha [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. e14324.

212. van den Heuvel, S.A.S. Intravenous Lidocaine: Old-School Drug, New Purpose – Reduction of Intractable Pain in Patients with Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy / S.A.S. van den Heuvel, S.E.I. van der Wal, L.A. Smedes [et al.] // *Pain Res. Manag.* – 2017. – Article ID 8053474. – 6 p.

213. Varhaug, K.N. Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS / K.N. Varhaug, C. Barro, K. Bjørnevik [et al.] // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* – 2017. – Vol. 5, № 1. – e422.

214. Wang, C.H. Cyclosporine increases ischemia-induced endothelial progenitor cell mobilization through manipulation of the CD26 system / C.H. Wang, W.J. Cherng, N.I. Yang [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2008. – Vol. 294, № 3. – P. R811–R818.

215. Wu, X. Early prevention of complex decongestive therapy and rehabilitation exercise for prevention of lower extremity lymphedema after operation of gynecologic cancer / X. Wu, Y. Liu, D. Zhu [et al.] // *Asian J. Surg.* — 2021. — Vol. 44, № 1. — P. 111–115.

216. Yamamoto, S. Pathological mechanisms of bortezomib-induced peripheral neuropathy / S. Yamamoto, N. Egashira // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 888.

217. Yan, W. The molecular and cellular insight into the toxicology of bortezomib-induced peripheral neuropathy / W. Yan, Z. Wu, Y. Zhang [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2021. – Vol. 142.

218. Yang, Y. Ursolic acid alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy through PPAR γ activation / Y. Yang, Z. He, S. Wu // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2024. – Vol. 484. – Article 116883.

219. Yunusova, N.V. The Role of Intravesicular Proteins and the Protein Corona of Extracellular Vesicles in the Development of Drug-Induced Polyneuropathy / N.V. Yunusova, N.O. Popova, I.N. Udintseva [et al.] // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2023. – Vol. 45, № 4. – P. 3302–3314.

220. Zajączkowska R. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / R. Zajączkowska, M. Kocot-Kępska, W. Leppert [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2019. – Vol. 20, no. 6. – P. 1451.

221. Zhai, M. PGC1 α : an emerging therapeutic target for chemotherapy-induced peripheral neuropathy / M. Zhai, H. Hu, Y. Zheng, B. Wu, W. Sun // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2023. – Vol. 16. – Article 17562864231163361.

222. Zhang, J. An HDAC6 inhibitor reverses chemotherapy-induced mechanical hypersensitivity via an IL-10 and macrophage dependent pathway / J. Zhang, J. Ma, R.T. Trinh [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2022. – Vol. 100. – P. 287–296.

223. Zhang, J. HDAC6 Inhibition Reverses Cisplatin-Induced Mechanical Hypersensitivity via Tonic Delta Opioid Receptor Signaling / J. Zhang, J.M. Junigan, R. Trinh [et al.] // *J. Neurosci.* – 2022. – Vol. 42, № 42. – P. 7862–7874.

224. Zhang, S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and rehabilitation: a review / S. Zhang // *Semin. Oncol.* – 2021. – Vol. 48, № 3. – P. 193–207.

225. Zimmer, P. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial / P. Zimmer, S.

Trebing, U. Timmers-Trebing [et al.] // Support. Care Cancer. — 2018. — Vol. 26. — P. 615–624.

226. Zimmerman, C. MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy / C. Zimmerman, P.J. Atherton, D. Pachman [et al.] // Support. Care Cancer. – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 1071–1078.