

**Результаты оценки нейрометаболической и реабилитационной терапии винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом**О. В. Корякина<sup>1✉</sup>, О. П. Ковтун<sup>2</sup>, Л. Г. Фечина<sup>3</sup>, В. В. Базарный<sup>4</sup>, А. В. Резайкин<sup>5</sup><sup>1,2,4,5</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия<sup>1,3</sup>Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия✉ [koryakina09@mail.ru](mailto:koryakina09@mail.ru)**Аннотация**

**Введение.** Винкристиновая полиневропатия (ВП) – актуальная проблема при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Эффективных терапевтических стратегий ВП не существует. **Цель работы** – представить результаты оценки нейрометаболической терапии в остром периоде ВП у детей с ОЛЛ и способа виртуальной реабилитации в восстановительном периоде. **Материалы и методы.** В одноцентровом проспективном сравнительном пилотном исследовании участвовало 69 детей с ВП, которым в остром периоде назначали препараты: в группе 1 – пиридоксин, группе 2 – тиоктовую кислоту, группе 3 – инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту. Проанализировали клинико-электрофизиологические показатели до и после медикаментозного лечения. Среди 10 детей с двигательным дефицитом в нижних конечностях в восстановительном периоде ВП выполнили реабилитацию с помощью иммерсивной виртуальной реальности, и сравнили клинические показатели перед началом и после курса. **Результаты.** Выявлено положительное влияние изучаемых препаратов на клиническое состояние пациентов к 30-му дню терапии. В группах 1 и 3 общий балл по шкале NIS-LL сопоставлялся с лёгкой полиневропатией – 4 [2÷8] и 2 [2÷6] баллов, соответственно. Неврологические нарушения в каждой из этих групп сохранялись в течение 19 [14÷25] и 19 [13÷30] дней, что было меньше в отличие от продолжительности симптомов в группе 2 ( $p_{1-2} = 0,021$  и  $p_{2-3} = 0,046$ ). В восстановительном периоде ВП до и после виртуальной реабилитации: повысилась мышечная сила в нижних конечностях ( $p = 0,025$ ); снизилась степень выраженности полиневропатии по шкале NIS-LL ( $p = 0,003$ ); улучшилось равновесие по шкале Берга ( $p = 0,017$ ); увеличилась мобильность пациентов по тесту «Функциональная категория ходьбы» ( $p = 0,025$ ) и скорость передвижения по тесту ходьбы с регистрацией времени ( $p = 0,008$ ). **Обсуждение.** Показано улучшение клинических показателей при нейрометаболической терапии и виртуальной реабилитации у детей с ВП. **Заключение.** Получены предварительные результаты эффективности пиридоксина и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты в остром периоде ВП у детей с ОЛЛ и способа виртуальной реабилитации в восстановительном периоде.

Ключевые слова: полиневропатия, винкрестин, острый лейкоз, нейрометаболическая терапия, виртуальная реальность, реабилитация

**Для цитирования:** Корякина О.В., Ковтун О.П., Фечина Л.Г. с соавт. Результаты оценки нейрометаболической и реабилитационной терапии винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):124–135. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-124-135>

## Results of evaluation of neurometabolic and rehabilitation therapy for vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia

O. V. Koryakina<sup>1✉</sup>, O. P. Kovtun<sup>2</sup>, L. G. Fechina<sup>3</sup>, V. V. Bazarny<sup>4</sup>, A. V. Rezaikin<sup>5</sup>

<sup>1,2,4,5</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>1,3</sup> Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ koryakina09@mail.ru

### Abstract

**Introduction** Vincristine-induced peripheral neuropathies (VIPN) is a current problem in the management of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). There are no effective therapeutic strategies for VIPN. **The aim of the study** to present the results of evaluation of neurometabolic therapy in the acute period of VIPN in children with ALL and the method of virtual rehabilitation in the recovery period. **Materials and methods** The single-center prospective comparative pilot study involved 69 children with VIPN who were treated in the acute period with the following drugs: group 1 - pyridoxine, group 2 - thioctovioic acid, group 3 - inosine + nicotinamide + riboflavin + succinic acid. Clinical and electrophysiological parameters before and after drug treatment were analyzed. Among 10 children with motor deficits in the lower extremities in the recovery period of VIPN, rehabilitation with immersive virtual reality was performed, and the clinical parameters before and after the course were compared. **Results** A positive effect of the studied drugs on the clinical condition of patients by the 30th day of therapy was revealed. In groups 1 and 3 the total score on the NIS-LL scale correlated with mild polyneuropathy - 4 [2÷8] and 2 [2÷6] points, respectively. Neurologic impairment in each of these groups persisted for 19 [14÷25] and 19 [13÷30] days, which was less in contrast to the duration of symptoms in group 2 ( $p_{1-2} = 0.021$  and  $p_{2-3} = 0.046$ ). In the VIPN recovery period before and after virtual rehabilitation: muscle strength in the lower limbs increased ( $p = 0.025$ ); the severity of polyneuropathy decreased according to the NIS-LL scale ( $p = 0.003$ ); balance improved according to the Berg scale ( $p = 0.017$ ); and patients' mobility increased according to the Functional Walking Category test ( $p = 0.025$ ) and walking speed according to the time-recorded walking test ( $p = 0.008$ ). **Discussion** Improvement of clinical parameters with neurometabolic therapy and virtual rehabilitation in children with VIPN has been shown. **Conclusion** Preliminary results of the effectiveness of pyridoxine and inosine + nicotinamide + riboflavin + succinic acid in the acute period of VIPN in children with ALL and the method of virtual rehabilitation in the recovery period were obtained.

**Keywords:** polyneuropathy, vincristine, acute leukemia, neurometabolic therapy, virtual reality, rehabilitation

### For citation:

Koryakina OV, Kovtun OP, Fechina LG et al. Results of evaluation of neurometabolic and rehabilitation therapy for vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):124–135. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-124-135>

### ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является преобладающим онкологическим заболеванием в детском возрасте, на которое приходится около 30 % всех случаев рака и примерно 80 % от общего числа лейкозов [1, 2]. В последние годы благодаря оптимизации протоколов лечения 5-летняя безобъёмная выживаемость детей достигла 80 % и более [3, 4]. Однако химиотерапевтические препараты вызывают побочные эффекты, что может приводить к серьёзным последствиям, включая формирование инвалидности и снижение качества жизни пациентов [5]. Основным противоопухолевым препаратом, входящим в протоколы лечения ОЛЛ у детей, является винкристин. К распространённым побочным эффектам цитостатика относится полиневропатия, её частота встречаемости может достигать 80 % и более [6, 7]. Винкристиновая полиневропатия (ВП) сопровождается нарушением двигательных, чувстви-

тельных и вегетативных функций, что приводит к развитию изнурительных симптомов, сохраняющихся в течение нескольких месяцев или даже лет после прекращения лечения [8]. Ни один из препаратов среди изучаемых фармацевтических средств не продемонстрировал убедительных доказательств своей эффективности [9]. В настоящее время основной способ лечения ВП заключается в снижении дозы или отмене винкрестина при тяжёлых неврологических проявлениях, что способствует ухудшению прогноза ОЛЛ, поскольку цитостатик относится к жизненно важным препаратам. Таким образом, в фокусе внимания исследователей остается поиск таких терапевтических решений, которые позволят оптимизировать сопроводительное лечение ВП у детей с ОЛЛ.

**Цель работы** – представить результаты оценки нейрометаболической терапии в остром периоде ВП у детей с ОЛЛ и способа виртуальной реабилитации в восстановительном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы Екатеринбурга (ОДКБ) в период с 2021 по 2023 гг. На первом этапе выполнено одноцентровое проспективное сравнительное пилотное исследование для оценки эффективности нейрометаболических препаратов в остром периоде ВП. Критерии включения пациентов в исследование: установленный на основании клинических и электромиографических признаков диагноз ВП; подписанное информированное согласие законными представителями и подростками с 15 до 17 лет. Критерии невключения: наличие противопоказаний к использованию препаратов, отмеченных в инструкциях по их применению; больные с развитием

критического состояния, связанного с течением ОЛЛ; факт предшествующей патологии центральной или периферической нервной системы; легкая степень тяжести ВП. Первоначально в исследовательскую группу вошли 102 ребенка с ВП, которых распределили на 3 терапевтические группы с назначением следующих препаратов: в группе 1 – пиридоксин; в группе 2 – тиоктовую кислоту; в группе 3 – инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту. Распределение детей происходило случайным попаданием в терапевтические группы. С целью оценки однотипных проявлений ВП из общего числа больных в анализируемую когорту включили 69 пациентов, имеющих клинически значимые неврологические симптомы, связанные с поражением нижних конечностей (рис. 1).



Рис. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в анализируемую группу на первом этапе исследования

Продолжительность наблюдения за детьми на первом этапе исследования составила 3 месяца. При этом после исходной клинко-электрофизиологической оценки выполнены контрольные визиты через 15 дней, 1 и 3 мес. в процессе рутинной клинической практики. На визитах в период лечения оценивали эффективность терапии с помощью комплексной клинической оценки неврологического состояния и безопасность по частоте, характеру нежелательных явлений (НЯ). Основным визитом по исследованию считалось посещение к моменту завершения нейрометаболической терапии (через 1 мес.), когда помимо неврологического осмотра проводилось контрольное электромиографическое (ЭНМГ) исследование.

Описание медицинского вмешательства. После установленного диагноза ВП пациенты группы 1 получали пиридоксин с внутривенным введением раствора для инъекций в дозе 1 мг/кг/сутки; в группе 2 – тиоктовую кислоту с внутривенно капельным введением раствора в дозе 10–15 мг/кг/сутки, но не более 600 мг в день; в группе 3 – инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота с внутривенно капельным введением

раствора из расчёта 0,5 мл/кг/сутки, максимальная доза составляла не более 10 мл. Продолжительность курса лечения составила 30 дней. Нейрометаболическую терапию проводили на фоне продолженной химиотерапии, включающей винкристин.

Основной исход исследования определяли с помощью оценки клинко-нейрофизиологических данных, используя шкалу Neuropathy Impairment Score–Low Limbs (NIS-LL) и ЭНМГ-исследование, результаты которого сравнивали с общепринятыми нормативными значениями [10, 11]. Сумму баллов по шкале NIS-LL соотносили со степенью тяжести полиневропатии следующим образом: 0–4 балла – отсутствие или лёгкая полиневропатия, 5–13 баллов – умеренная, ≥14 баллов – выраженная [10]. Дополнительно в ходе исследования учитывали все НЯ при их наличии по клиническим проявлениям и лабораторным показателям, которые проводятся всем пациентам в процессе рутинной практики по основному заболеванию.

Пациенты терапевтических групп исходно были сопоставимы по клинко-демографическим характеристикам (табл. 1).

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик в терапевтических группах

Показатель	Группа 1 n = 19	Группа 2 n = 31	Группа 3 n = 19	p
Возраст, Ме [Q1+Q3]	4 [3+7]	5 [4+8]	7 [3+10]	$p_1=0,253$ $p_2=0,093$ $p_3=0,250$
Пол, девочки / мальчики, абс.	8 / 11	16 / 15	11 / 8	0,429
Шкала NIS-LL, балл, Ме [Q1+Q3]	10 [6+12]	10 [8+12]	6 [6+12]	$p_1=0,176$ $p_2=0,941$ $p_3=0,063$

Примечание:  $p_1$  – при сравнении показателей в группах 1 и 2;  $p_2$  – при сравнении показателей в группах 1 и 3;  $p_3$  – при сравнении показателей в группах 2 и 3.

На втором этапе у 10 детей с ВП в восстановительном периоде проводили реабилитацию с помощью разработанного способа, основанного на применении иммерсивной виртуальной реальности (ВР) [12]. Критерии включения в данную группу были следующие: возраст пациентов старше 7-ми лет; наличие пареза нижних конечностей; подписанное информированное согласие законными представителями. Критерии невключения: декомпенсация по основному заболеванию; эпилепсия или регистрация субклинической эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме; наличие любых нарушений, затрудняющих взаимодействию с системой (снижение остроты зрения, слуха, когнитивный дефицит, психические расстройства и др.). Критерии выбывания: ухудшение состояния, связанного с прогрессированием ОЛЛ; непереносимость способа с появлением выраженных симуляторных расстройств; отказ ребёнка от участия в исследовании.

Продолжительность периода наблюдения за пациентами, включенными на второй этап исследования, составила 3 месяца. Исходно наблюдение за детьми этой группы осуществлялось на первом этапе при проведении нейрометаболической терапии в остром периоде. В последующем в связи с сохраняющимся неврологическим дефицитом, зафиксировав показатели клинической оценки, наблюдали за больными на втором этапе в течение 1 месяца. Основным контрольным визитом по второму этапу считалось посещение к моменту завершения реабилитационной терапии (через 15 дней), когда провели оценку неврологического состояния с помощью всех анализируемых шкал и тестов.

Описание медицинского вмешательства. Сущность разработанного способа реабилитации заключается в его интерактивности, то есть возможности взаимодействия пользователя и виртуальной среды по принципу «восприятие-действие». Во время сеанса пациент полностью погружался в трёхмерное пространство с использованием шлема ВР с эффектом погружения от первого лица и ему предлагались игровые сценарии, стимулирующие повседневные дела с выполнением действий из привычной жизни, которые имеют развлекательный и весёлый характер с соревнова-

тельным компонентом. Важный критерий выбора видеоигр – наличие психологически безопасной виртуальной среды без возрастных ограничений. В качестве базовой комплектации для погружения в искусственную среду применяли аппаратно-программное оборудование, включающее следующие составляющие: шлем ВР (HTC Vive Pro, Китай); трекеры, отслеживающие движения; ноутбук для запуска приложений ВР и наблюдения за действиями пациента в условиях виртуального пространства; поддерживающий пояс (Bazmed, Россия) для контроля за пациентом с целью предотвращения падения. Реабилитационный курс состоял из 6-ти сеансов, которые проводили по одному сеансу в день с интервалом через день. Продолжительность одного занятия составляла 20–30 минут.

Основной исход исследования проводили до и после виртуальной реабилитации с помощью комплексной оценки неврологического статуса по шкалам NIS-LL, Берга [13], тестам «Функциональная категория ходьбы» и «Тест ходьбы с регистрацией времени» [14]. Дополнительные исходы исследования выполняли в конце каждой тренировки для определения НЯ посредством опросника Simulator Sickness Questionnaire «Симуляторные расстройства» [15].

Этическая экспертиза. Допустимость проведения исследования одобрено локальным этическим комитетом ОДКБ (протокол № 69 от 23.11.21г.). От законных представителей пациентов и подростков 15–17 лет получено информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биометрических исследований, представленных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Статистический анализ. Обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Jmovi (версия 2.3.18). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При этом анализ показал, что большая часть переменных, включенных в исследование, не имели нормального распределения. Поэтому в дальнейшем применяли непараметрическую статистику. Каче-

ственные показатели описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах). Оценку значимости качественных различий проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (при необходимости с поправкой Йейтса). Совокупности количественных показателей описывали при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1÷Q3]. Для сравнения совокупностей количественных данных использовали тест Манна – Уитни (для независимых переменных) и Вилкоксона (для зависимых переменных). За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ . При множественных проверках статистических гипотез выполнялся контроль над ожидаемой долей ложных отклонений согласно методу Бенджамини – Хохберга [16]. С учётом того, что при проверке гипотез непараметрические критерии более грубо определяют уровень статистической значимости,

долю ложных отклонений приняли за 0,1.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Клинико-электрофизиологическая характеристика ВП

В исследуемой группе детей проведена детализация исходных субъективных и объективных показателей при тестировании нижних конечностей. При анализе жалоб у всех пациентов ( $n = 69$ ) отмечалась мышечная слабость в нижних конечностях, которая привела к нарушению походки у большинства детей, трудностям при подъеме и спускании по лестнице. В 21,7 % ( $n = 15$ ) случаев наблюдалось отсутствие самостоятельной ходьбы. Среди неврологических расстройств со стороны чувствительной сферы одним из частых субъективных симптомов была боль в нижних конечностях, практически каждый второй ребёнок жаловался на парестезии (рис. 2).



Рис. 2. Частота встречаемости неврологических симптомов при винкристиновой полиневропатии у детей исследуемой группы

При объективной оценке неврологических симптомов по шкале NIS-LL отмечено, что у большинства детей 79,3 % ( $n = 65$ ) наблюдалось снижение силы мышц при разгибании в голеностопных суставах. У каждого третьего ребёнка 31,7 % ( $n = 26$ ) выявлено снижение мышечной силы при разгибании пальцев стоп. В 15,8 % ( $n = 13$ ) случаев определено нарушение

функции при сгибании в тазобедренных суставах. При анализе рефлекторной сферы у всех детей зарегистрировано снижение или отсутствие ахилловых рефлексов и у половины пациентов 62,2 % ( $n = 51$ ) – коленных рефлексов. Среди чувствительных нарушений – снижение вибрационной, тактильной и мышечно-суставной чувствительности (табл. 2).

Таблица 2

Результаты объективной оценки неврологических симптомов по шкале NIS-LL

Показатель	Балл, Me [Q1÷Q3]	Количество больных ( $n = 69$ )	
		абс.	%
Разгибание в голеностопных суставах	4,0 [3,5÷6,0]	51	73,9
Разгибание пальцев стоп	2,0 [2,0÷4,0]	20	28,9
Сгибание в тазобедренных суставах	4,0 [2,0÷4,0]	10	14,5
Ахилловые рефлексы	2,0 [2,0÷4,0]	69	100
Коленные рефлексы	2,0 [2,0÷2,0]	41	59,4
Вибрационная чувствительность	2,0 [2,0÷2,0]	13	18,8
Тактильная чувствительность	2,0 [2,0÷2,0]	7	10,1
Мышечно-суставная чувствительность	2,0 [2,0÷2,0]	8	11,6

В целом при рассмотрении балльной оценки в исследуемой группе детей, полученной по шкале

NIS-LL, в большинстве случаев 71,0 % ( $n = 49$ ) регистрировался балл в диапазоне от 5-и до 13-и.

При этом медианный балл составил 10,0 [6,0÷10,0], что сопоставимо с умеренной полиневропатией. У 29,0% ( $n = 20$ ) детей определялся балл  $\geq 14$ -и со значением 16,0 [14,0÷17,2] баллов, характеризующий выраженную полиневропатию.

По результатам проведённого ЭНМГ-исследования у всех пациентов выявлены низкие значения амплитуды моторного-ответа (М-ответа) при

стимуляции малоберцовых нервов с обеих сторон: справа – 1,9 [1,2÷2,8] мВ; слева – 1,8 [1,2÷2,6] мВ. Показатели скорости распространения возбуждения (СРВ) на проксимальных и дистальных участках проекции нервов была в пределах нормативных значений. При оценке чувствительных нервов нижних конечностей патологических изменений не выявлено (табл.3).

Таблица 3

Результаты ЭНМГ-исследования у детей с ВП

Оценка моторных волокон		
Исследуемый нерв	Амплитуда М-ответа, мВ (норма > 3,0) Ме [Q1÷Q3]	СРВ, м/с (норма > 40) Ме [Q1÷Q3]
Большеберцовый нерв (справа)	6,0 [4,6÷8,5]	48,7 [44,7÷53,0]
Большеберцовый нерв (слева)	5,8 [3,3÷7,5]	50,6 [47,5÷52,5]
Глубокий малоберцовый нерв (справа)	<b>1,9 [1,2÷2,8]</b>	48,8 [46,5÷51,9]
Глубокий малоберцовый нерв (слева)	<b>1,8 [1,2÷2,6]</b>	47,9 [45,2÷51,3]
Оценка сенсорных волокон		
Исследуемый нерв	Амплитуда ПД S-ответа, мкВ (норма 5,0 – 30,0) Ме [Q1÷Q3]	СРВ, м/с (норма > 40) Ме [Q1÷Q3]
Поверхностный малоберцовый нерв (справа)	9,7 [7,3÷15,0]	46,3 [43,9÷50,4]
Поверхностный малоберцовый нерв (слева)	9,8 [5,6÷15,0]	46,7 [45,1÷50,0]
Икроножный нерв (справа)	9,0 [6,5÷12,0]	45,3 [41,4÷48,8]
Икроножный нерв (слева)	9,2 [6,8÷12,7]	44,3 [40,6÷50,0]

Примечание: М-ответ – моторный ответ, S-ответ – сенсорный ответ, СРВ – скорость распространения возбуждения, ПД – потенциал действия, мВ - милливольт, м/с – метры в секунду, мкВ - микровольт

### Нейрометаболическая терапия в остром периоде ВП

Результаты исследования показали, что в группах пациентов, получавших нейрометаболические препараты, после завершения лечения наблюда-

лась положительная динамика с уменьшением степени выраженности полиневропатии по шкале NIS-LL со статистически значимым снижением общего балла во всех терапевтических группах (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ общего балла по шкале NIS-LL в терапевтических группах до и после лечения

Терапевтическая группа	Шкала NIS-LL (балл) Ме [Q1÷Q3]		p
	До лечения	После лечения	
Группа 1	10 [6÷12]	4 [2÷8]	0,001
Группа 2	10 [8÷12]	6 [4÷7]	<0,001
Группа 3	6 [6÷12]	2 [2÷6]	<0,001

Также при сравнительном анализе интегрального показателя по шкале NIS-LL в терапевтических группах на 30-е сутки лечения отмечено, что общий балл в группах, получавших пиридоксин и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарную кислоту соответствовал лёгкой полиневропатии, в отличие от детей, принимавших тиоктовую кислоту, у которых показатель был сопоставим с умеренной полиневропатией (рис. 3).

Дополнительно нами выявлено, что длительность сохранения неврологических симптомов у пациентов, получавших пиридоксин (группа 1) и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту (груп-

па 3), была практически одинаковой и составила 19 [14÷25] и 19 [13÷30] дней, соответственно. У детей в группе 2 неврологические нарушения сохранялись в течение 28 [15÷45] дней, что статистически значимо отличалось от продолжительности клинических проявлений в группах 1 и 3 (рис. 4).

При сравнительном анализе исходных результатов ЭНМГ-исследования, с данными, полученными при завершении медикаментозной терапии, отмечено, что у пациентов во всех терапевтических группах сохранялось снижение амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов, которое существенно не изменялось (табл. 5).

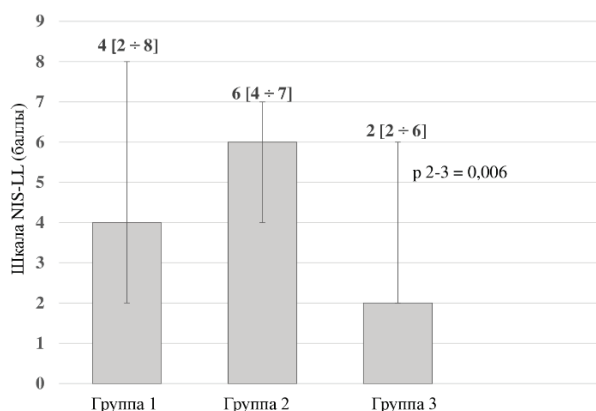


Рис. 3. Сравнительный анализ неврологического дефицита в нижних конечностях по шкале NIS-LL в терапевтических группах на 30-е сутки лечения винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом (общий балл, медиана)

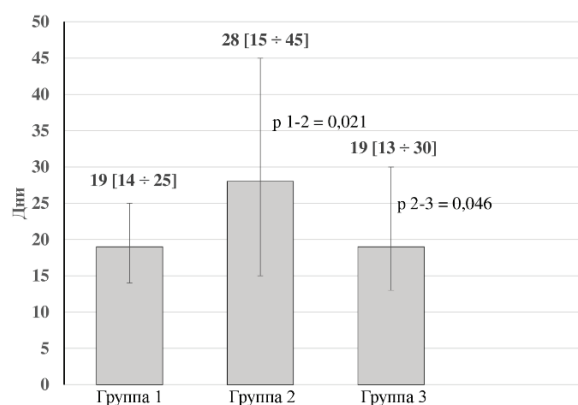


Рис. 4. Сравнительный анализ продолжительности неврологических симптомов винкристиновой полиневропатии в терапевтических группах у детей с острым лимфобластным лейкозом (дни, медиана)

Сравнительный анализ амплитуды М-ответа малоберцовых нервов у детей в терапевтических группах до и после нейрометаболической терапии

Таблица 5

Терапевтическая группа	Амплитуда М-ответа, (норма > 3,0 мВ) Ме [Q1÷Q3]				p
	До лечения		После лечения		
	Справа	Слева	Справа	Слева	
Группа 1	2,1 [1,7÷3,1]	2,0 [1,7÷2,2]	2,0 [1,0÷3,2]	2,1 [0,8÷2,3]	$p_1=0,465$ $p_2=0,357$
Группа 2	1,8 [1,0÷2,7]	1,8 [1,1÷2,3]	2,1 [1,2÷2,8]	1,7 [1,3÷2,8]	$p_1=0,754$ $p_2=0,969$
Группа 3	1,9 [1,2÷3,2]	1,9 [1,2÷2,9]	1,7 [0,7÷3,1]	2,2 [1,1÷2,5]	$p_1=0,555$ $p_2=0,645$

Примечание:  $p_1$  - при сравнении показателей правого малоберцового нерва до и после лечения;  $p_2$  - при сравнении показателей левого малоберцового нерва до и после лечения.

Следует отметить хорошую переносимость изучаемых препаратов, и за период наблюдения НЯ терапии выявлено не было.

Реабилитационная терапия в восстановительном периоде ВП

Среди детей с сохраняющимися двигательными нарушениями в восстановительном периоде ВП, проводили курс лечения с помощью способа, основанного на иммерсивной виртуальной реальности (ВР). В исследовательскую группу включили 10 пациентов с признаками периферического пареза нижних конечностей. Для оценки эффективности проводили сравнительный анализ показателей функции нижних конечностей и мобильности пациентов до и после ре-

абилитации. Нами установлено, что под воздействием виртуальной реабилитации отмечалось улучшение по всем используемым шкалам и тестам. Так, у детей наблюдалось увеличение мышечной силы в дистальных отделах нижних конечностей с 3 [3÷4] до 4 [3÷5] баллов шкале Medical Research Council Scale, MRCS ( $p=0,025$ ), снизилась степень выраженности полиневропатии по шкале NIS-LL до 11 [5÷15] баллов. Значимо улучшилось равновесие, о чём свидетельствовало нарастание балла по шкале равновесия Берга до 50 [44÷55] баллов. Соответственно, повысилась категория мобильности пациентов и увеличилась скорость передвижения по результатам проведения теста ходьбы с регистрацией времени (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительный анализ показателей функции нижних конечностей и мобильности пациентов с винкристиновой полиневропатией до и после проведения виртуальной реабилитации

Показатель	До реабилитации Ме [Q1÷Q3]	После реабилитации Ме [Q1÷Q3]	p
Шкала MRCS (балл)	3 (3÷4)	4 (3÷5)	0,025
Шкала NIS-LL (балл)	13 (7÷18)	11 (5÷15)	0,003
Шкала Берга (балл)	45 (41÷52)	50 (44÷55)	0,017
Тест «Функциональная категория ходьбы» (уровень)	4 (2÷5)	5 (3÷5)	0,025
Тест ходьбы с регистрацией времени (метр в секунду)	0,80 (0,12÷0,91)	0,90 (0,20÷1,00)	0,008

НЯ в виде чувства «тошноты», потливости, головокружения, чувства «сухого глаза» и ощущения «расплывчатости» зрения выявлены у 5-ти пациентов, которые возникали после первых сеансов, были незначительные и кратковременные, что не помешало дальнейшему проведению реабилитационного курса.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Успехи детской онкологии, связанные с усовершенствованием протоколов лечения, привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с ОЛЛ. Это расширило круг вопросов, требующих решений для улучшения качества жизни детей. Одной из актуальных проблем, которая заслуживает внимания, является токсичность химиотерапевтических препаратов. Присоединение побочных эффектов может приводить к инвалидизированным исходам, что обуславливает социальную дезадаптацию после выздоровления от онкологического заболевания [5]. Поэтому изучение и разработка программ сопроводительной терапии осложнений, связанных с химиотерапией, позволит оптимизировать протоколы лечения ОЛЛ для достижения не только максимального противоопухолевого эффекта, но и улучшения общего здоровья излеченных детей.

Винкристин является одним из ключевых препаратов, применяемых для лечения ОЛЛ в детском возрасте [14]. Нейротоксичность относится к его специфическим побочным эффектам и связана с поражением периферической нервной системы [8].

Одна из сложных задач заключается в лечении ВП и в настоящее время эффективных терапевтических стратегий не разработано, поскольку патогенетические закономерности до конца не изучены. Существующие гипотезы, лежащие в основе механизмов развития ВП многочисленны, и включают прямое повреждение аксонов, митохондриальную дисрегуляцию, а также участие факторов роста и цитокинов [7, 8]. Например, в одном из пилотных исследований продемонстрирована корреляция между тяжестью невропатии, вызванной химиотерапией, и дефицитом фактора роста нервов [18]. В некоторых публикациях обсуждается роль активации свободнорадикального окисления в результате изменения функции митохондрий, что вызывает повреждение нервной ткани [19]. Одновременно с этим в ряде исследований отмечен существенный вклад иммунной системы с развитием нейровоспаления, что указывает на значимость нейроиммунного взаимодействия при ВП [20, 21]. Таким образом, наличие сложных молекулярных механизмов затрудняет выбор оптимального препарата для лечения, поэтому проводится активный поиск эффективных лекарственных средств. Причём в основном фармакологические вмешательства изучаются у взрослых и в настоящее время нет доказательной базы, чтобы рекомендовать использование какого-либо медикамента в клини-

ческой практике [22]. В отдельных исследованиях проведена оценка результативности некоторых препаратов у детей с ВП. Одни авторы в рандомизированных контролируемых исследованиях рассматривали глутаминовую кислоту, относящуюся к метаболическим средствам, получив противоречивые выводы [23, 24], другие – показали положительное влияние пиридоксина, описав небольшую группу пациентов [25]. Из-за недостаточных доказательств эффективности медикаментозной терапии, в последние годы обсуждается роль физических упражнений в лечении химиоиндуцированной полиневропатии. В нескольких систематических обзорах и мета-анализах показано, что нефармакологические подходы, включающие реабилитационные программы, относятся к многообещающим, но недостаточно изученным терапевтическим способам лечения [26, 27, 28].

В нашей работе мы представили результаты терапии в остром периоде ВП, используя такие препараты как пиридоксин, тиоктовую кислоту и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту с проведением сравнительного анализа клинико-электрофизиологических показателей в терапевтических группах до и после лечения. Выбор препаратов был обоснован их широким спектром действия в отношении полиневропатии другой этиологии, включая диабетическую, при которой механизм поражения имеет схожие патогенетические звенья [29–31]. Дополнительным основанием послужило наличие безопасного применения этих лекарственных средств в детской практике в предыдущих исследованиях [32–35]. При оценке динамики клинических параметров отмечено улучшение во всех терапевтических группах, что подтверждалось снижением степени выраженности ВП по шкале NIS-LL на 30-ый день лечения. Причём наиболее существенное снижение интегрального балла наблюдалось в группах детей, принимавших пиридоксин или инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту. Также у этих пациентов отмечался более ускоренный процесс восстановления в отличие от больных, которые получали тиоктовую кислоту. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о преобладающей эффективности пиридоксина и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарной кислоты при ВП у детей, которое мы объясняем тем, что отличительной чертой этих препаратов является способность подавлять активацию воспалительных клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов, которые имеют ключевую роль в развитии ВП [36, 37]. Однако, для подтверждения нашей гипотезы требуется проведение дальнейших исследований. Несмотря на достигнутую клиническую эффективность мы не выявили существенной динамики при сравнении результатов электрофизиологического исследования до и после лечения. Во всех терапевтических



группах сохранялись изменения, определяющие аксональное поражение моторных волокон малоберцовых нервов. Такую диссоциацию мы связываем со стойким характером нарушений в ответ на токсическое воздействие винкристина и отсроченным восстановлением периферических нервов на морфологическом уровне.

В последние годы помимо фармакологического лечения химиоиндуцированной полиневропатии пристальное внимание уделяется нефармакологическим вмешательствам [27]. Следует подчеркнуть, что в научной литературе имеющиеся исследования по изучению физических упражнений у больных с поражением периферических нервов в ответ на химиотерапию неоднородны в отношении исследовательских групп, способов и продолжительности реабилитационных программ. Однако, полученные доказательства применения физической активности демонстрируют высокий потенциал [38]. Одним из перспективных методов реабилитации при различных неврологических расстройствах рассматривается иммерсивная виртуальная реальность (VR), преимущество которой связывают с мультимодальной сенсорной стимуляцией, что имеет ключевое значение при восстановлении утраченных функций [39]. Исследований по оценке цифровых вмешательств при химиоиндуцированной полиневропатии не проводилось, хотя, некоторые авторы подчёркивают достоинства этой технологии, которая может стать альтернативой традиционным способам лечения [40]. В одной из своих работ мы впервые показали эффективность иммерсивной VR у ребёнка с последствиями, возникшими в результате развившейся ВП [41]. Это послужило основанием для проведения дальнейшего исследования, которое показало предварительную результативность применения разработанного нами способа в реабилитации 10 детей с признаками поражения нижних конечностей в восстановительном периоде ВП. Причём положительная динамика отмечалась по всем оцениваемым шкалам и тестам. Поскольку в нашем исследовании не было контрольной группы, поэтому однозначное утверждение об эффективности предлагаемого способа невозможно и исключить тенденцию к спонтанному улучшению мы не можем. Однако, несмотря на ограниченный дизайн

работы, полученные обнадеживающие результаты определяют целесообразность проведения крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований по применению современных технологий в комплексе специализированных реабилитационных программ при ВП в детском возрасте.

Ограничения исследования. Среди ограничений исследования на первом этапе следует отметить отсутствие плацебо-контролируемой группы, затрудняющего в полной мере оценить эффективность изучаемых лекарственных средств. Следующим ограничивающим условием является небольшой размер выборки, соответственно, полученные результаты не могут быть экстраполированы на всю генеральную совокупность. Второй этап нашей работы по применению способа реабилитации, основанного на иммерсивной виртуальной реальности, представлен описанием серии клинических случаев. Основным недостатком такого дизайна исследования является отсутствие групп контроля и сравнения, что не позволяет отличить спонтанное улучшение или применение традиционной реабилитации от улучшения вследствие лечения предлагаемым способом.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В проведённом нами исследовании показана предварительная эффективность терапии, заключающаяся в назначении нейрометаболических препаратов в остром периоде и нефармакологического вмешательства в восстановительном периоде ВП у детей с ОЛЛ. Отмечено, что в группах детей, получавших пиридоксин или инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту, достигнуты равноценные результаты, направленные на обеспечение снижения степени выраженности ВП в более ранние сроки, в отличие от пациентов, принимавших тиоктовую кислоту. Авторский способ реабилитации детей в восстановительном периоде ВП, основанный на иммерсивной виртуальной реальности, продемонстрировал улучшение по всем объективным показателям в описании серии случаев. Однако для пополнения доказательной базы об эффективности описанного нефармакологического вмешательства и решения вопроса о его широком применении в клинической практике требуется проведение дальнейших исследований, имеющих высокий уровень доказательности.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования**

Исследование проведено при поддержке Уральского государственного медицинского университета.

**Этическая экспертиза**

Допустимость проведения исследования одобрено локальным этическим комитетом ОДКБ (протокол от 23.11.21 № 69).

**Информированное согласие**

От законных представителей пациентов и подростков 15–17 лет получено информированное согласие на участие в исследовании.

**Благодарности**

Авторы выражают признательность и благодарность заведующей отделом функциональной диагностики ОДКБ С.И. Михайловской и врачу функциональной диагностики А.В. Репаковой за помощь в проведении нейрофизиологических исследований.

**Conflicts of interests**

The authors declare no conflicts of interests.

**Funding source**

The study was supported by the Ural State Medical University.

**Ethical expertise**

The admissibility of the study was approved by the local ethical committee of the CSTC (protocol of 23.11.21 No. 69).

**Informed consent**

Informed consent was obtained from the legal representatives of patients and adolescents 15-17 years of age to participate in the study.

**Acknowledgements**

The authors express their gratitude and appreciation to S.I. Mikhailovskaya, Head of the Department of Functional Diagnostics of ODKB, and A.V. Repakova, Doctor of Functional Diagnostics, for their help in conducting neurophysiological studies.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES**

- Каприн А.Д., В.В. Старинский В.В., Шахзадов А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022:252 с. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadov AO. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow : P.A. Herzen MNIOL – branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2022:252 p. (In Russ.).
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
- Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2016;95(4):11–22. Rumyantsev AG. Evolution of acute lymphoblastic leukemia treatment in children. *Journal Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2016;95(4):11–22. (In Russ.).
- Tran TH, Hunger SP. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities. *Semin Cancer Biol.* 2022;84:144–152. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.10.013>.
- Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. с соавт. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная Онкология.* 2015;18(1):55–60. Zaeva GE, Valiev TT, Gavrilenko TF et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Journal of Modern Oncology.* 2015;18(1):55–60. (In Russ.).
- Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C et al. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst.* 2015;20(1):37–46. <https://doi.org/10.1111/jns.12114>.
- Tay N, Laakso EL, Schweitzer D et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Front Mol Biosci.* 2022;9:1015746. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1015746>.
- Triarico S, Romano A, Attinà G et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4112. <https://doi.org/10.3390/ijms22084112>.
- Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3325–3348. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>.
- Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol.* 1999;41:8–13. <https://doi.org/10.1159/000052074>.
- Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. М : Геотар–Медиа ; 2022. 80 с. Sanadze AG, Kasatkina LF. Clinical electromyography for practising neurologists. Moscow : Geotar–Media ; 2022: 80 p. (In Russ.).
- Патент № 2789174 Российская Федерация, МПК А61Н 1/00 (2006.01), СПК А61Н 1/00 (2022.08). Способ реабилитации детей с неврологическими осложнениями, связанными с химиотерапией при остром лимфобластном лейкозе: № 2022108586: заявл. 30.03.2022: опубликовано 30.01.2023. Корякина О.В., Москвина Е.Ю., Ковтун О.П., Фечина Л.Г., Казаева А.В.; заявитель УГМУ. — 14 с. Patent № 2789174 Russian Federation, MPC A61H 1/00 (2006.01), SPK A61H 1/00 (2022.08). Method of rehabilitation of children with neurological complications associated with chemotherapy in acute lymphoblast leukaemia: № 2022108586: avv. 30.03.2022: published 30.01.2023. Koryakina OV, Moskvina EYu, Kovtun OP, Fechina LG, Kazaeva AV; applicant USMU. 14 p. (In Russ.).

13. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А. с соавт. Валидация Шкалы баланса Берг в России. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):12–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-12-18>.  
Suponeva NA, Yusupova DG, Zimin AA et al. Validation of a Russian version of the Berg Balance Scale. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):12–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-12-18>.
14. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М : Практическая медицина ; 2018. 696 с.  
Belova AN. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. Moscow : Practical medicine ; 2018. pp. 696. (In Russ.).
15. Ковалев А.И., Меньшикова Г.Я. Векция в виртуальных средах: психологические и психофизиологические механизмы формирования. Национальный психологический журнал. 2015;4(20):91–104. <https://doi.org/10.11621/npj.2015.0409>.  
Kovalev AI, Menshikova GYa. Vection in virtual environments: psychological and psychophysiological mechanisms. National Psychological Journal. 2015;4(20):91–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.11621/npj.2015.0409>.
16. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 1995;57:289–300.
17. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541–1552. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>.
18. De Santis S, Pace A, Bove L et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. Clin Cancer Res. 2000;6(1):90–95.
19. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Front Mol Neurosci. 2017;10:174. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>.
20. Lees JG, Makker PG, Tonkin RS et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Eur J Cancer. 2017;73:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.006>.
21. Starobova H, Monteleone M, Adolphe C et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 $\beta$  release. J Exp Med. 2021;218(5):e20201452. <https://doi.org/10.1084/jem.20201452>.
22. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(28):3325–3348. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>.
23. Mokhtar GM, Shaaban SY, Elbarbary NS, Fayed WA. A trial to assess the efficacy of glutamic acid in prevention of vincristine-induced neurotoxicity in pediatric malignancies: a pilot study. J Pediatr Hematol Oncol. 2010;32(8):594–600. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181e9038d>.
24. Bradfield SM, Sandler E, Geller T et al. Glutamic acid not beneficial for the prevention of vincristine neurotoxicity in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(6):1004–1010. <https://doi.org/10.1002/pbc.25384>.
25. Aydin Köker S, Gözmen S, Demirağ B et al. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience. Neurol Sci. 2021;42(9):3681–3686. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04970-w>.
26. Kanzawa-Lee GA, Larson JL, Resnicow K, Smith EML. Exercise effects on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a comprehensive integrative review. Cancer Nurs. 2020;43(3):E172–E185. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000801>.
27. Tanay MAL, Armes J, Moss-Morris R et al. A systematic review of behavioural and exercise interventions for the prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms. J Cancer Surviv. 2023;17(1):254–277. <https://doi.org/10.1007/s11764-021-00997-w>.
28. Guo S, Han W, Wang P et al. Effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Surviv. 2023;17(2):318–331. <https://doi.org/10.1007/s11764-022-01182-3>.
29. He DD, Gao Y, Wang S et al. Systematic administration of b vitamins alleviates diabetic pain and inhibits associated expression of P2X3 and TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and proinflammatory cytokines in spinal cord in rats. Pain Res Manag. 2020;2020:3740162. <https://doi.org/10.1155/2020/3740162>.
30. Ziegler D, Papanas N, Schnell O et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. J Diabetes Investig. 2021;12(4):464–475. <https://doi.org/10.1111/jdi.13401>.
31. Щепанкевич Л.А., Танащян М.М., Николаев Ю.А. с соавт. Болевая форма диабетической полинейропатии: фокус на улучшение качества жизни пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(5):76–79. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905176>.  
Shhepankevich LA, Tanashyan MM, Nikolaev YuA et al. Painful diabetic polyneuropathy: focus on patient's life quality improvement. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(5):76–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905176>.
32. Антонов А.Г., Буркова А.С., Им В.Л., Рогаткин С.О. Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010;1. [Интернет].  
Antonov AG, Burkova AS, Im VL, Rogatkin SO. Efficiency of using cytoflavin in intensive therapy of premature neonates with cerebral ischemia. Ros Vestn Perinatol Pediat. 2010;1. [Internet]. (In Russ.).
33. Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Ходжамирян Н.Л., Петеркова В.А. Результаты применения Тиоктацида БВ в лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2007;10(1):36–41. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5913>.  
Svetlova GN, Kuraeva TL, Xodzhamiryan NL, Peterkova VA. Results of the use of Thioktacid BV in the treatment of diabetic peripheral sensorimotor neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2007;10(1):36–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5913>.
34. Измайлова Т.Д., Федорова Н.В., Петричук С.В., Басаргина Е.Н. Митохондриальные нарушения у детей с хронической сердечной недостаточностью: эффекты цитофлавина. Российский педиатрический журнал. 2012;5:19–22.  
Izmailova TD, Fyodorova NV, Petrichuk SV, Basargina EN. Mitochondrial disorders in children with chronic heart failure:

effects of Cytoflavin. Russian Paediatric Journal. 2012;5:19–22. (In Russ.).

35. Малюжинская Н.В., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В. с соавт. Возможности фармакотерапии на преклинической стадии кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа. Фармация и фармакология. 2022;10(1):93–103. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103>.

Malyuzhinskaya NV, Shishimorov IN, Magniczkaia OV et al. Pharmacotherapy possibilities of cardiovascular autonomous neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus at the preclinical stage. Pharmacy & Pharmacology. 2022;10(1):93–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103>.

36. Li F, Chong ZZ, Maiese K. Navigating novel mechanisms of cellular plasticity with the NAD<sup>+</sup> precursor and nutrient nicotinamide. Front Biosci. 2004;9:2500–2520. <https://doi.org/10.2741/1412>.

37. He DD, Gao Y, Wang S et al. Systematic administration of B vitamins alleviates diabetic pain and inhibits associated expression of P2X3 and TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and proinflammatory cytokines in spinal cord in rats. Pain Res Manag. 2020;2020:3740162. <https://doi.org/10.1155/2020/3740162>.

38. Brett Whalen L, Zachary Wright W, Kundur P et al. Beneficial effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy and sleep disturbance: A review of literature and proposed mechanisms. Gynecol Oncol Rep. 2022;39:100927. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.100927>.

39. Ferreira Dos Santos L, Christ O, Mate K et al. Movement visualisation in virtual reality rehabilitation of the lower limb: a systematic review. Biomed Eng Online. 2016;15(Suppl 3):144. <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0289-4>.

40. Axenie C, Kurz D. Role of kinematics assessment and multimodal sensorimotor training for motion deficits in breast cancer chemotherapy-induced polyneuropathy: a perspective on virtual reality avatars. Front Oncol. 2020;10:1419. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01419>.

41. Корякина О.В., Москвина Е.Ю., Ковтун О.П. с соавт. Изучение возможности реабилитации с помощью виртуальной реальности у ребенка с неврологическим осложнением, возникшем на фоне химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(9–2):85–89. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209285>.

Koryakina OV, Moskvina EYu, Kovtun OP et al. Evaluation the effectiveness of immersive VR-assisted rehabilitation in a child with chemotherapy-induced neurological complication in acute lymphoblastic leukemia. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(9–2):85–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209285>.

#### Сведения об авторах

##### Оксана Валерьевна Корякина

кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, koryakina09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

##### Ольга Петровна Ковтун

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, usma@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

##### Лариса Геннадьевна Фечина

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии и гематологии, fechinalg@mis66.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

##### Владимир Викторович Базарный

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, vlad-bazarny@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

##### Алексей Васильевич Резайкин

кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской физики и цифровых технологий, alexrez@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8665-5299>

#### Information on the authors

##### Oksana V. Koryakina

PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of nervous diseases, neurosurgery and medical genetics, koryakina09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

##### Olga P. Kovtun

Doctor of Science (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, usma@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

##### Larisa G. Fechina

PhD (Medicine), Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology, fechinalg@mis66.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

##### Vladimir V. Bazarnyi

Doctor of Science (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Central Research Laboratory, vlad-bazarny@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

##### Alexey V. Rezaykin

PhD (Medicine), Associate professor of the Department of Medical Physics and Digital Technologies, alexrez@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8665-5299>

Статья поступила в редакцию 21.11.2023; одобрена после рецензирования 23.11.2023; принята к публикации 21.11.2023

The article was submitted 21.11.2023; approved after reviewing 23.11.2023; accepted for publication 21.11.2023.