

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОРЯКИНА

Оксана Валерьевна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ
ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ
С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ,
РАЗРАБОТКА НОВЫХ СПОСОБОВ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
академик РАН, профессор
Ковтун О.П.

Екатеринбург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	20
1.1 Общие аспекты токсичности химиотерапевтических препаратов при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей	20
1.2 Факторы риска и клинико-нейрофизиологическая характеристика винкристиновой полиневропатии	24
1.3 Патогенетические механизмы винкристиновой полиневропатии	38
1.4 Подходы к диагностике, профилактике и терапии винкристиновой полиневропатии	46
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
2.1 Материалы исследования	58
2.2 Методы исследования и лечения	67
2.2.1 Библиографический метод	67
2.2.2 Аналитический метод	67
2.2.3 Клинические методы	67
2.2.4 Лабораторно-инструментальные методы	72
2.2.5 Методы лечения	77
2.2.6 Методы статистического анализа.....	80
ГЛАВА 3 ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ.....	82
3.1 Общая характеристика исследуемой группы детей	82
3.2 Факторы риска винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом	87
3.3 Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене <i>CEP72</i> с винкристиновой полиневропатией у детей с острым лимфобластным лейкозом	93
3.4 Оценка клинической информативности однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене <i>CEP72</i> при винкристиновой полиневропатии	98
3.5 Клиническая характеристика винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом	101
3.6 Электронейромиографическая характеристика винкристиновой полиневропатии	115
3.7 Характеристика биохимических показателей крови в исследуемой группе детей	121

3.8 Оценка состояния детей с винкристиновой полиневропатией на этапе катamnестического наблюдения	124
ГЛАВА 4 ЦИТОКИНОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ, ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.....	133
4.1 Сравнительный анализ содержания цитокинов плазмы крови и ликвора у детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии при динамическом наблюдении	133
4.2 Патогенетическая взаимосвязь изучаемых цитокиновых маркеров с развитием винкристиновой полиневропатии	149
4.3 Разработка диагностических подходов винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом.....	155
4.4 Алгоритм диагностики и прогнозирования винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом	159
ГЛАВА 5 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ В ОСТРОМ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	164
5.1 Оценка результатов применения нейрометаболической терапии при винкристиновой полиневропатии в остром периоде	164
5.2 Анализ результатов применения способа физической реабилитации, основанного на виртуальной технологии, при винкристиновой полиневропатии в восстановительном периоде	174
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	183
ВЫВОДЫ.....	209
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	211
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	213
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	215
ПРИЛОЖЕНИЕ А Общие критерии терминологии нежелательных явлений.....	269
ПРИЛОЖЕНИЕ Б Шкала Комитета медицинских исследований. Тест «Функциональные категории ходьбы»	270
ПРИЛОЖЕНИЕ В Опросник «Симуляторные расстройства»	271
ПРИЛОЖЕНИЕ Г Опросник для выявления признаков вегетативных изменений	272
ПРИЛОЖЕНИЕ Д Шкала «Балл невропатических нарушений – нижние конечности»	273
ПРИЛОЖЕНИЕ Е Опросник для диагностики вида боли	274

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Во всём мире проблеме токсичности противоопухолевых препаратов уделяется пристальное внимание, что связано не только с неуклонным ростом злокачественных новообразований, но и с увеличением продолжительности жизни пациентов в результате совершенствования протоколов лечения. Согласно эпидемиологическим данным последних лет, в структуре онкологической патологии у детей доминируют онкогематологические заболевания, составляющие более $\frac{1}{3}$ всех злокачественных опухолей [30, 96, 133, 137]. При этом ведущее место занимает острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), на долю которого приходится примерно 30% всех случаев рака и 80% от общего числа лейкозов [45, 194, 229]. Современные высокоэффективные программы лечения ОЛЛ позволили обеспечить 5-летнюю бессобытийную выживаемость у 80% пациентов и более [75, 227, 279, 352]. Однако применение противоопухолевых препаратов сопровождается развитием серьёзных побочных эффектов, приводящих к тяжёлым осложнениям и отдалённым последствиям [61, 70, 81, 109, 155, 222].

Проблема лекарственной токсичности в детской онкологической практике требует трансдисциплинарного подхода в решении, поскольку химиотерапевтические средства вызывают поражение разных органов и систем. В международном профессиональном сообществе создаются экспертные группы по изучению химиоиндуцированных осложнений, по мнению которых оптимизация современных протоколов лечения ОЛЛ должна быть направлена на снижение фармакотоксичности [100, 164, 311, 334].

Одним из базовых противоопухолевых препаратов, включённых в программы химиотерапии ОЛЛ у детей, является винкристин. Нейротоксичность считается основным побочным эффектом цитостатика и, как правило, сопровождается поражением периферических нервов [148, 150]. Винкристиновая полиневропатия (ВП) характеризуется симптомами, приводящими к ограничению

в отношении использования жизненно необходимого препарата или формированию инвалидности. Это с одной стороны, потенциально ставит под угрозу эффективность лечения ОЛЛ, увеличивая риск рецидива, а с другой – наносит физический ущерб пациентам, влияя на их качество жизни, что повышает расходы на здравоохранение [123, 287, 332].

Несмотря на то, что дети с ОЛЛ подвержены риску развития ВП, в современной научной литературе немного публикаций, посвящённых изучению винкристиновой нейротоксичности в педиатрической практике. Поэтому в отношении многих аспектов отсутствует полное понимание.

В настоящее время нет согласованных данных о фактической распространённости ВП в детском возрасте и в опубликованных материалах представленная частота развития этого нейротоксического расстройства варьирует в широком диапазоне от 10 до 100% [68, 98, 191, 282, 381]. Соответственно, такое расхождение не позволяет оценить масштаб проблемы и приводит к ограничению решения вопросов в рамках организации качественной медицинской помощи пациентам.

Винкристиновая полиневропатия относится к многофакторному осложнению химиотерапии, и среди факторов риска обсуждается роль возраста, пола, сопутствующей патологии, дозы и способа введения винкристина, лекарственного взаимодействия, продолжительности лечения [283, 366, 373, 378]. Однако относительно изучаемых параметров были получены противоречивые результаты и ни один из них не зарекомендовал себя в качестве надёжного предиктора.

В последние годы особое внимание уделяется рассмотрению вопроса о генетической предрасположенности к ВП, и во всём мире проводятся исследования, нацеленные на поиск фармакогенетических маркеров [171, 206, 291, 294, 380]. Современные подходы к профилактике основаны на концепции факторов риска, поэтому определение значимых полиморфизмов генов-кандидатов, связанных с винкристиновой нейротоксичностью, является приоритетной задачей [132, 292]. С учётом того, что генетический фонд в разных

популяциях может отличаться, проведение исследований, направленных на изучение генов-кандидатов, ассоциированных с ВП, приобретает общенациональное значение.

Актуальность проблемы заключается в отсутствии диагностических критериев и «золотого стандарта» диагностики ВП у детей. Некоторые специалисты отмечают, что ВП часто не распознаётся или недооценивается в педиатрической практике, а «проигнорированные» симптомы могут приводить к необратимому повреждению нервной системы и долгосрочным последствиям [267, 268, 272, 282]. До сих пор верификация химиоиндуцированной полиневропатии основана на комплексе клинико-инструментальных методов, включающих опросники, шкалы, тесты и электрофизиологическое исследование [80, 148, 253, 321]. Однако возможности их применения ограничены, что связано с возрастными особенностями, отсутствием высокочувствительных специфичных методов диагностики, учитывающих в полной мере особенности течения ВП у детей [145, 201, 210, 252, 341, 357]. Поэтому чрезвычайно важен поиск доступных и информативных биологических маркеров нейротоксичности винкристина, которые можно использовать в качестве клинико-диагностических критериев. В аспекте решения этой задачи очевидно уточнение патогенетических закономерностей ВП, которые до конца не ясны.

Терапевтические мероприятия при ВП тоже находятся в фокусе внимания исследователей. Наличие сложного патогенеза затрудняет выбор оптимального препарата для лечения, вследствие чего, проводится поиск эффективных лекарственных средств и в настоящее время доказательной базы относительно медикаментозной терапии ВП не существует [225, 299, 300]. Это привело к обсуждению роли немедикаментозного лечения, включая физическую реабилитацию [103, 130, 188]. В последние годы достижения в области современных технологий инициируют новые терапевтические подходы и рассматривается преимущество цифровых вмешательств, основанных на виртуальной реальности, в персонализированных реабилитационных

программах неврологических нарушений при химиоиндуцированной полиневропатии [128, 255].

Таким образом, на современном этапе уточнение частоты встречаемости ВП, клинического фенотипа на основе комплексной оценки, идентификация генетических факторов риска с установлением их прогностической значимости, расширение знаний о патогенетических закономерностях с поиском биологических маркеров повреждения нервной ткани винкристином, разработка диагностических алгоритмов для верификации ВП на разных этапах течения, включая ранние сроки, а также совершенствование терапевтических мероприятий, позволит создать новую стратегию ведения пациентов с ВП. Всё вышеперечисленное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

При анализе научной литературы отмечено, что ВП является одним из основных побочных эффектов химиотерапии ОЛЛ. Однако показана разобщённость эпидемиологических данных [151, 230, 271, 385]. Клиника ВП разнообразна и включает нарушения со стороны чувствительной, двигательной и вегетативной сфер [123, 145, 282]. Большинство зарубежных авторов описывают изолированные проявления у детей с ВП, отмечая преобладание двигательных расстройств [149, 191, 209, 245, 262, 386]. В литературе нет чёткой трактовки общей симптоматической характеристики ВП в детском возрасте. До настоящего времени в российском медицинском сообществе результаты о частоте встречаемости и клинической характеристике ВП представлены в единичных работах [68, 88, 90].

Восприимчивость к ВП зависит от расовой и этнической принадлежности, поэтому в современных условиях учёными разных стран активно рассматриваются гены-кандидаты, ассоциированные с ВП. Причём основное внимание уделяется гену *CEP72*, кодирующему центросомный белок (Centrosomal Protein 72). В зарубежных исследованиях авторами была отмечена взаимосвязь

между носительством однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* и высоким риском развития ВП во многих этнических группах [118, 124, 125, 126, 165, 291, 395]. Кроме того, установлено, что эта генетическая вариация вызывает снижение уровня мРНК и центросомного белка в нейронах человека и лейкозных клетках, повышая их чувствительность к винкрестину [125]. Научных работ по анализу вклада генетических маркеров в развитие ВП у детей с онкологической патологией в отечественной литературе нами не найдено.

Одна из основных гипотез, составляющих основу механизма повреждения периферических нервов при ВП, включает активацию иммунной системы с участием каскада цитокинов, которые могут претендовать на роль потенциальных биомаркеров нейротоксичности винкрестина [176, 226, 261, 277, 384]. Однако решение этого вопроса в клинической практике не получило достаточного внимания. Основным препятствием является то, что большая часть доказательств сложного взаимодействия между нейронами и иммунными клетками получена в доклинических исследованиях на моделях животных [204, 244, 266, 343, 379]. Отдельные работы по анализу факторов роста проведены в клинических условиях с участием взрослых пациентов, но критерии диагностической информативности изучаемых показателей не проанализированы, что ограничивает их применение в лабораторной диагностике [175, 269, 281, 297, 316]. Публикаций по изучению цитокинов при ВП в педиатрической популяции нами не выявлено. Поскольку патологические механизмы в детском возрасте могут отличаться в процессах миелинизации периферических нервов и нейропластичности, поэтому данные, полученные на примерах взрослых людей, не всегда могут быть применимы в отношении детей [156, 264].

В системных обзорах и мета-анализах, опубликованных в современной литературе, подчёркивается недостаточность эффективных терапевтических стратегий при химиоиндуцированной полиневропатии [131, 168, 363]. С целью поиска способов лечения для предотвращения ВП проведено множество исследований по применению различных лекарственных препаратов и нейропротекторных средств в популяции взрослых. При этом ни один из них не

продемонстрировал убедительных доказательств своей эффективности, что отражено в актуальном практическом руководстве Американского общества клинической онкологии [299]. Отсутствует доказательная база по успешному применению медикаментозной терапии ВП и в детской практике. В современной литературе последних лет показано, что немедикаментозные вмешательства, главным образом, способы физической реабилитации, перспективны при лечении химиоиндуцированной полиневропатии [187, 260, 303, 338, 339]. Вместе с тем проведённые научные работы неоднородны в отношении исследуемых групп, способов и продолжительности реабилитационных программ, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Установить клиничко-патогенетические закономерности формирования и особенности течения винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, выявить потенциальные биологические маркеры винкристиновой нейротоксичности, разработать новый способ диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения.

Задачи исследования

1. Определить частоту развития, клиничко-электрофизиологические особенности, характер течения и отдалённые последствия винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом.

2. Установить сопряжённость носительства однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* с развитием винкристиновой полиневропатии и оценить диагностическую значимость генетического маркера для её прогнозирования.

3. Провести анализ потенциальных цитокиновых маркеров винкристиновой нейротоксичности у детей с острым лимфобластным лейкозом в плазме крови и

ликворе на всех этапах химиотерапии и определить их клиническую информативность.

4. Разработать алгоритм диагностики и прогнозирования винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом на основании выявленных биологических маркеров на разных этапах химиотерапевтического лечения.

5. Выявить патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии при остром лимфобластном лейкозе у детей с учётом факторов риска и характеристики цитокинового состава плазмы крови и ликвора.

6. Представить результаты сопроводительного лечения винкристиновой полиневропатии у детей с оценкой обоснованности назначения нейрометаболических препаратов и способа физической реабилитации, проведённого с помощью иммерсивной виртуальной технологии.

Научная новизна исследования

В результате комплексной клинико-электрофизиологической оценки детей с острым лимфобластным лейкозом доказана высокая частота развития винкристиновой полиневропатии (81,0%) с доминированием двигательных и чувствительных симптомов, рецидивирующим характером течения у большей части пациентов (62,2%) и стойкими электрофизиологическими признаками поражения периферических нервов.

Впервые установлено, что носительство однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* у российских детей сопряжено с формированием винкристиновой полиневропатии в 70,2% случаев. Показана взаимосвязь гомозиготного и гетерозиготного носительства аллели риска с нейротоксическим расстройством (ОШ 2,91; [95% ДИ 1,41–5,99] $p=0,004$). Разработан способ оценки риска развития винкристиновой полиневропатии, основанный на идентификации генетического маркера (**заявка на изобретение № 2023115384/14(032745) от 09.06.2023 г.**), доказавший высокий уровень положительной прогностической ценности (87%).

Впервые при исследовании спектра цитокинов плазмы крови и ликвора у детей с ОЛЛ определена последовательность и динамика изменений цитокинового состава при винкристиновой полиневропатии: до назначения химиотерапии повышение в плазме крови содержания IL-13 и снижение нейротрофина NGF- β ; при завершении индукционного этапа лечения (36 день химиотерапии) – повышение в ликворе уровня хемокинов CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α и фактора роста LIF; на консолидирующем этапе (85 день химиотерапии) – снижение в плазме крови концентрации васкулоэндотелиального фактора роста VEGF-A и на поддерживающем этапе (420 день химиотерапии) – увеличение уровня фактора роста гепатоцитов HGF на фоне общей реакции цитокинов.

На основании выявленного дисбаланса цитокинового спектра сделано заключение о патогенетических закономерностях формирования винкристиновой полиневропатии у детей: иммунное воспаление является ведущим механизмом нейротоксичности, что подтверждается динамическим сдвигом хемокинового спектра ликвора в пользу активации CXCL10/IP-10 и CXCL12/SDF-1 α ; отсутствием синергической реакции между про- и противовоспалительными интерлейкинами плазмы крови. Установлен принципиально новый аспект, заключающийся в дезорганизации защитных и восстановительных процессов нервной ткани, о чём свидетельствует снижение концентрации в плазме крови факторов роста, участвующих в нейротрофических (BDNF, NGF- β , LIF) и ангиогенных (VEGF-A) механизмах, что способствует нейродегенеративным изменениям.

Вследствие полученных данных впервые сформулирован патогенетически обоснованный алгоритм лабораторного мониторинга и выделены цитокины, претендующие на роль перспективных биологических маркеров винкристиновой нейротоксичности на разных этапах химиотерапии. Определены «критические» значения их концентрации, при которых увеличивается риск развития винкристиновой полиневропатии: до назначения химиотерапии – IL-13 плазмы крови $>7,06$ пг/мл (ОР 4,50; 95%ДИ 1,19–16,96) и NGF- β $\leq 22,7$ пг/мл (ОР 3,75;

95%ДИ 1,52–9,22); на индукционном этапе (36 день химиотерапии) – CXCL10/IP-10 ликвора >22,9 пг/мл (ОР 3,55; 95%ДИ 1,49-8,43) и CXCL12/SDF-1 α ликвора >349,0 пг/мл (ОР 5,44; 95%ДИ 1,47-20,11); на консолидирующем этапе (85 день химиотерапии) – VEGF-A плазмы крови \leq 309,2 пг/мл (ОР 11,55; 95%ДИ 3,02-44,19); на поддерживающем этапе (420 день химиотерапии) – HGF плазмы крови >378,6 пг/мл (ОР 5,33; 95%ДИ 1,48-19,01). Разработан способ диагностики химиоиндуцированной периферической полиневропатии (**патент на изобретение RU № 278792 от 13.01.2023 г.**).

По результатам выполненного исследования показано, что назначение пиридоксина, тиоктовой кислоты и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарной кислоты в остром периоде винкристиновой полиневропатии у детей обосновано: это способствует снижению степени выраженности неврологических проявлений. Впервые успешно и безопасно применена инновационная технология иммерсивной виртуальной реальности среди пациентов с двигательными нарушениями в восстановительном периоде винкристиновой полиневропатии. Разработан способ физической реабилитации детей (**патент на изобретение RU № 2789174 от 30.01.2023 г.**) и продемонстрирована его клиническая эффективность.

Практическая и теоретическая значимость работы

Сформированный клинический фенотип винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом улучшит понимание врачей общего и специализированного профиля о неврологических проявлениях, особенностях течения заболевания, что нацелит их на своевременное распознавание симптомов и динамичное наблюдение за пациентами на этапах химиотерапевтического лечения.

Для практического здравоохранения важен разработанный способ оценки риска развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, основанный на определении однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72*, который поможет специалистам до

назначения химиотерапии выделить группу пациентов с генетической предрасположенностью к нейротоксическому расстройству и позволит перейти к тактике ведения, включающей углублённое неврологическое обследование. Дополнительно полученные данные способствуют потенциальной реализации фармакогенетического тестирования в детской онкологической практике для разработки персонализированного протокола лечения ОЛЛ, основанного на генотипе пациента, с назначением индивидуальной дозы винкристина, которая будет ограничивать риск развития ВП при сохранении максимально возможной терапевтической эффективности.

Полученные результаты о цитокиновом составе плазмы крови и ликвора у детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию, расширяют теоретические знания о патогенезе развития ВП в детском возрасте. Это дополняет представление о патологических закономерностях, роли цитокинов в механизмах повреждения нервной ткани в ответ на токсическое воздействие винкристина и может помочь сосредоточить усилия исследователей на разработке специфичных методов диагностики и эффективного лечения. Установленный оптимальный профиль цитокинов, имеющих высокую клиническую ценность, предложенный в качестве инструмента для прогнозирования и диагностики ВП на разных этапах химиотерапевтического лечения, позволит врачам своевременно верифицировать нейротоксическое расстройство и принимать решение относительно сопроводительной терапии в оптимальные сроки.

Представленная в работе терапевтическая тактика с назначением методов фармакологического вмешательства и физической реабилитации при винкристиновой полиневропатии в детском возрасте целесообразна для практики врачей неврологов, детских онкологов, реабилитологов, педиатров при комплексном сопроводительном лечении в остром и восстановительном периодах нейротоксического расстройства. Авторский способ реабилитации детей с двигательными нарушениями в периоде восстановления, основанный на технологии иммерсивной виртуальной реальности, показавший положительное

влияние на утраченные двигательные функции, дополняет методы традиционной терапии.

Востребованность диссертационной работы основана на внедрении результатов в клиническую практику отдела детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» г. Екатеринбург, детского онкологического отделения и отделения медицинской реабилитации № 1 ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» г. Челябинск и образовательный процесс на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Винкристиновая полиневропатия регистрируется у 81,0% детей с острым лимфобластным лейкозом, преимущественно на индукционном этапе химиотерапевтического лечения, сопровождается преобладанием двигательных и чувствительных нарушений, стойкими электрофизиологическими изменениями и в 62,2% случаев имеет рецидивирующий характер течения.

2. Носительство однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72*, ассоциируется с высоким риском развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОШ 2,91; $p=0,004$) и является перспективным прогностическим генетическим маркером.

3. Патогенетической основой развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом становятся нейровоспаление и нейродегенеративные изменения, проявляющиеся в виде активации маркеров воспаления, нарушения синергической реакции про- и противовоспалительных интерлейкинов, снижения нейротрофических и вазоактивных факторов роста.

4. Разработанный алгоритм диагностики и прогнозирования винкристиновой полиневропатии, включающий доказательный спектр биологических маркеров с установленными диагностическими характеристиками, определяет вероятность дебюта винкристиновой полиневропатии и позволяет

провести диагностику на разных этапах химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей.

5. Полученные результаты комплексного лечения винкристиновой полиневропатии у детей с применением пиридоксина, тиоктовой кислоты и инозин+никотинамид+рибофлавин+ янтарной кислоты в остром периоде, а также разработанного на основе технологии иммерсивной виртуальной реальности способа физической реабилитации в восстановительном периоде, способствуют снижению степени выраженности неврологических проявлений.

Методология и методы исследования

Проведён поиск современных зарубежных и отечественных источников научной литературы, посвящённых проблеме винкристиновой нейротоксичности при лечении ОЛЛ у детей. Проанализированы данные о распространённости ВП, факторах риска, в том числе полиморфных вариантов генов-кандидатов, ассоциированных с предрасположенностью к ВП; изучены патофизиологические процессы при токсическом воздействии винкристина на нервную систему; рассмотрены особенности клинической характеристики и течения заболевания; оценены имеющиеся диагностические методы и способы возможных фармакологических и немедикаментозных подходов для профилактики и лечения ВП у детей.

В качестве объектов для исследования рассматривали категории детей с ОЛЛ в зависимости от развития ВП на фоне химиотерапии. Принятые в исследовании единицы измерения: показатели клинико-инструментальных и лабораторных обследований; медицинская документация – история развития ребёнка (форма № 112/у) или выписка из истории развития; медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у). При выполнении работы для реализации поставленных задач применили современные методы научного исследования: библиографический, аналитический, клинический, лабораторно-инструментальный, наблюдательный, сравнительный анализ, экспериментальный, статистический. Использовали комплекс диагностических методов: клинических

(сбор жалоб и анамнеза, неврологический осмотр с применением валидных шкал, тестов и опросников); лабораторно-инструментальных (генетическое исследование с проведением генотипирования однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72*, иммунохимическое исследование с определением цитокинов плазмы крови и ликвора, электрофизиологическое исследование).

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования основана на анализе достаточного объема баз данных и выборки пациентов, применении современных методов исследований и проработки материалов соответственно методологии, цели и задачам научной работы. Проведена регистрация анамнестических, клинико-инструментальных и лабораторных данных пациентов. Используются специально разработанные информационные карты и сведения из первичной медицинской документации. Статистическую обработку и анализ полученных результатов проводили с помощью стандартных статистических методов в зависимости от поставленных задач.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Областной научно-практической конференции «Раритеты в неврологии» (г. Екатеринбург, 2021 г.); VIII, IX и X конгрессах неврологов Урала с международным участием (г. Екатеринбург, 2021, 2022, 2023 гг.); VII Российском конгрессе лабораторной медицины (г. Москва, 2021 г.); XIX Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», симпозиум «Вопросы детской онкогематологии» (г. Москва, 2022 г.); Межрегиональной конференции с международным участием «Актуальные вопросы эпилептологии» (г. Екатеринбург, 2022 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации детей: лучшие практики, инновации и вызовы» (г. Екатеринбург, 2022 г.); IX Российской конференции по

нейроиммунопатологии (г. Москва, 2022 г.); Межрегиональной научно-практической конференции педиатров Урала «Педиатрия 2022: вместе создаём здоровое будущее», симпозиум «Насущные вопросы детской неврологии» (г. Екатеринбург, 2022 г.); Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы социально-психологического сопровождения пациентов с онкологическими заболеваниями» (г. Екатеринбург, 2023 г.); IV Научно-практической конференции с международным участием «Система комплексной реабилитации и абилитации инвалидов, в том числе детей-инвалидов: опыт межведомственного взаимодействия, инновации, технологии» (г. Екатеринбург, 2023 г.); IX Российском конгрессе лабораторной медицины (г. Москва, 2023 г.).

Постерные доклады по теме диссертационной работы представлены на Глобальном саммите of Cancer Frontier-2023 (г. Токио, Япония, 2023 г.); Всероссийском конгрессе с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике» (г. Москва, 2023 г.); Первой совместной конференции Европейской педиатрической ассоциации / Союза национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций (EPA/UNEPSA) и Ассоциации педиатров Сербии «1st HOT TOPICS EUROPAEDIATRICALS» (г. Белград, Сербия, 2023 г.).

Публикации

Всего опубликовано 89 научных работ, в том числе по теме диссертации – 24, из них в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – 17; в научных изданиях, входящих в базы данных Scopus и/или Web of Science – 9; одна глава в руководстве. Получено 2 патента на изобретения «Способ диагностики химиоиндуцированной периферической полиневропатии» RU № 2787920 от 13.01.2023г.; «Способ реабилитации детей с неврологическими осложнениями, связанными с химиотерапией при остром лимфобластном лейкозе» RU № 2789174 от 30.01.2023г.; подана заявка на изобретение «Способ оценки риска развития

винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом» № 2023115384/14(032745) от 09.06.2023г.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты диссертационной работы, разработанные способы диагностики, прогнозирования и восстановительной терапии внедрены в практическую деятельность отдела детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» г. Екатеринбург, детского онкологического отделения и отделения медицинской реабилитации № 1 ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» г. Челябинск. Материалы исследования используются в образовательном процессе для подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности Неврология на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Собственные данные, разработанные алгоритмы диагностики и ведения пациентов включены в дополнительную профессиональную образовательную программу повышения квалификации врачей по специальности Неврология «Актуальные вопросы нейроонкологии детского возраста», на основании которой разработан электронный образовательный курс, прошедший экспертизу качества и включенный в реестр Центра сертификации продукции, услуг в области технико-экономических и социальных систем и процедуры оценки соответствия уровням знаний и компетенций (Свидетельство о регистрации электронного образовательного курса № 0660 от 15.12.2022 г.).

Личный вклад автора

Все использованные в диссертации данные получены при непосредственном участии автора, включая анализ литературных источников и составление дизайна исследования, определение цели и задач научной работы, методических подходов, набор материала с обработкой архивных информационных ресурсов медицинской документации, клинические осмотры

пациентов, формирование электронной базы данных, проведение статистической обработки, анализа и обобщения полученных результатов исследования, формулирование выводов и практических рекомендаций. В соавторстве разработаны способы диагностики, прогнозирования и реабилитации детей с винкристиновой полиневропатией, внедрённые в клиническую практику, опубликованы работы с представлением результатов собственных исследований. Написание и оформление рукописи проведено лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.24. Неврология. Полученные результаты соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 17 и 20.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 274 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 таблицами и 17 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 6 приложений. Список литературы включает 395 источников, из них 97 отечественных и 298 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие аспекты токсичности химиотерапевтических препаратов при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей

Одной из актуальных проблем в детской онкологической практике являются злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной ткани, которые занимают первое место по частоте встречаемости во всем мире [133, 137, 138, 195, 289]. Согласно статистическим данным, показатель заболеваемости в России достигает 6,1 на 100 тысяч в группе детей от 0 до 17 лет. При этом в структуре онкогематологических заболеваний отмечается преобладание острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), на долю которого приходится до 80 % [29, 30, 45].

За последние десятилетия разработаны высокоэффективные протоколы лечения ОЛЛ, что значительно улучшило прогноз и позволило достичь 5–10-летней бессобытийной выживаемости у 80% больных и более [72, 82, 279, 308]. Оптимизация программ терапии основана на применении новых режимов назначения химиотерапевтических препаратов, оценке прогностических групп риска с учётом клинических, молекулярно-биологических, цитогенетических и иммунологических особенностей заболевания, а также определении факторов риска по развитию рецидива и ответа на лечение [60, 75, 76, 93]. В целом, концепция современных протоколов заключается в риск-адаптированной терапии, согласно которой интенсивность и токсичность программы соответствует группе риска. В результате пациенты, имеющие благоприятный прогноз, получают менее токсичное лечение и не подвергаются риску развития тяжёлых осложнений. Пациентам с неблагоприятным прогнозом назначается интенсивная химиотерапия, что увеличивает вероятность достижения ремиссии по основному заболеванию [43, 47]. При этом проявления токсичности противоопухолевых

препаратов могут сопровождаться серьёзными побочными эффектами и стать непосредственной причиной инвалидности или летального исхода.

В настоящее время для лечения ОЛЛ у детей на территории Российской Федерации используются Международные протоколы: ALL-MB 2015 и ALL IC-BFM 2002/2009. Эффективность современных терапевтических программ определяется назначением сложного, комбинированного и длительного лечения, общая продолжительность которого составляет 2 – 3 года. Основными этапами терапии является индукционный, с его помощью достигается полная ремиссия с уничтожением основной массы опухолевых клеток. Следующий этап – консолидирующий, с периодами реиндукций, направленный на закрепление противоопухолевого эффекта. После чего проводится длительная поддерживающая терапия, её цель заключается в профилактике рецидива заболевания [59, 93, 159, 247]. Также следует отметить, что химиотерапия носит цикловой характер. Циклом называется промежуток времени, исчисляемый с дня первого введения противоопухолевого препарата до планируемого первого дня следующего курса, включая в себя дни введения и плановый перерыв между курсами [69].

В качестве базовых препаратов, входящих в протоколы лечения ОЛЛ, используются такие химиотерапевтические средства как, алкалоид растительного происхождения (винкристин), глюкокортикостероиды (преднизолон/дексаметазон), антиметаболиты (метотрексат, цитарабин, б-меркаптопурин), антрациклины (даунорубицин/доксорубицин) и препараты ферментного происхождения (аспарагиназа).

Общеизвестно, что проведение интенсивной полихимиотерапии сопровождается развитием побочных эффектов с поражением разных органов и систем [9, 12, 14, 16, 17, 39, 52, 70, 222]. В современных протоколах с целью предотвращения и эффективного купирования токсических проявлений, развивающихся в результате противоопухолевого лечения ОЛЛ, разработана сопроводительная терапия, но даже строгое её выполнение не позволяет полностью нивелировать органную токсичность [9]. Вид и степень интенсивности осложнений, связанных с токсическим действием химиотерапии, зависит от многочисленных

причин, таких как фармакологические свойства препарата, доза, особенности его взаимодействия с другими лекарственными средствами, длительность лечения, вариант опухоли и стадия течения заболевания, общий статус пациента и состояние системы кроветворения, печени, почек, органов пищеварения и пр. [14]. В последние годы особое внимание уделяется фармакогенетике с изучением генов-кандидатов, ассоциированных с развитием побочных эффектов химиотерапевтических препаратов. В научной литературе опубликовано несколько обзорных исследований, в которых представлены убедительные доказательства взаимодействия между генетическими полиморфизмами и лекарственной токсичностью при ОЛЛ у детей [25, 116, 198, 291, 313].

На основании клинической классификации осложнений химиотерапии, предложенной Гершанович М.Л. и соавт. (1982), выделяют группу системных, сравнительно специфических побочных эффектов [18]. Для препаратов, входящих в протоколы лечения ОЛЛ у детей, выделяют следующие основные специфические токсические проявления: винкристин обладает нейротоксичностью, глюкокортикостероиды вызывают эндокринно-обменные нарушения, для метотрексата характерна нефротоксичность, цитарабин приводит к лихорадке, даунорубицин является кардиотоксичным, 6-меркаптопурин гепатотоксичен, аспарагиназа влияет на свертывающую систему крови [12, 26, 38, 70, 86, 123]. Безусловно, что токсичность любого препарата не ограничивается одним побочным эффектом и каждый из них может вызывать поражение разных органов или систем. Например, назначение метотрексата, особенно при интратекальном/интравентрикулярном введении или в комбинации с лучевой терапией, является причиной развития крайне тяжелой лейкоэнцефалопатии с неблагоприятным исходом [257]. Согласно клиническим наблюдениям нейротоксичность цитарабина характеризуется поражением мозжечка и преимущественно сопряжено с применением высоких доз препарата [144, 223, 351].

По срокам возникновения все химиоиндуцированные осложнения подразделяются на непосредственные, ближайшие, отсроченные и отдаленные. Непосредственные осложнения манифестируют в первые часы после введения

препарата. Ближайшие побочные эффекты развиваются во время проведения курса химиотерапии. Отсроченными называются реакции, возникающие через 1 – 6 недель после завершения курса лечения. К отдаленным осложнениям относят те, которые формируются через 6 – 8 недель после окончания химиотерапии. Возникновение побочных эффектов может приводить к уменьшению дозы или временному прерыванию жизненно важного лечения, а иногда и полной отмене токсического препарата, что усугубляет течение основного заболевания, увеличивает риск развития рецидива [14, 69]. Кроме того, применение высокодозной химиотерапии может провоцировать повреждения органов и систем, которые способствуют развитию жизнеугрожающих состояний, требующих протезирования нарушенных функций [81, 309, 372]. Дополнительный вклад в проблему токсичности, вносят остаточные явления, возникающие в результате назначения химиопрепаратов. В научной литературе приводятся данные о том, что у пациентов через 5 и более лет после завершения противоопухолевого лечения отмечаются отдаленные последствия, приводящие к нарушениям со стороны общего состояния здоровья, нервно-психической сферы, функциональным ограничениям, расстройствам социальной адаптации [61, 221, 311].

Во всем мире изучению побочных эффектов химиотерапевтических препаратов уделяется пристальное внимание. За рубежом формируются исследовательские группы по рассмотрению вопросов химиоиндуцированных осложнений [155, 295, 334]. Признавая необходимость международного сотрудничества, консорциум Понте-ди-Леньо в Италии (Ponte di Legno consortium, PdL) создал рабочую группу по проблеме токсичности препаратов, которые используются при лечении ОЛЛ [295]. Первая задача группы заключалась в определении приоритетных острых токсических эффектов. Из 27 рассмотренных патологических состояний, утверждено 14, с исключением тех, которые уже были оценены или обсуждаются другими международными рабочими группами. Среди выбранных нейротоксических эффектов выделены следующие: периферическая невропатия, синдром задней обратимой энцефалопатии, судороги, нарушение сознания и инсультоподобный синдром, связанный с метотрексатом [164]. По

каждому из осложнений была назначена группа экспертов для изучения современной научной литературы с акцентом на публикации в международных изданиях. В результате аналитической работы авторы разработали единые определения токсических эффектов, что является отправной точкой для оценки частоты встречаемости и тяжести осложнений, уточнения причин острых побочных реакций и разработки рекомендаций по профилактике и лечению. Вторая важная задача рабочей группы связана с определением общих стратегий диагностики и степени риска развития патологических состояний, индуцированных химиотерапией [254].

В целом, следует отметить, что успехи современной детской онкологии, которые привели к высокой выживаемости пациентов, убеждают в необходимости пересмотреть задачи терапии не только в пользу достижения максимального противоопухолевого эффекта, но и снижения неблагоприятных последствий проводимого лечения [61]. Таким образом, на основании международных стандартов возникает необходимость создания исследовательских групп по изучению токсичности химиопрепаратов, направленных на совершенствование терапевтических подходов ОЛЛ в детском возрасте.

1.2 Факторы риска и клинико-нейрофизиологическая характеристика винкристиновой полиневропатии

Полинейропатия – многочисленная группа заболеваний с разной этиологией и механизмами развития, общим признаком которых является множественное диффузное поражение периферических нервов [42]. В медицинской литературе наиболее распространенным является термин «полинейропатия», однако в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра (МКБ-10), применяется термин «полиневропатия» и мы полагаем, что он более правомочен.

Лекарственная полиневропатия – поражение периферических нервов, возникающее в результате воздействия лекарственных препаратов [179].

Отдельно рассматривается полиневропатия, развивающаяся на фоне или после химиотерапии (химиоиндуцированная) [79, 129, 148, 388]. В некоторых литературных источниках используются термины «токсическая» или «постхимиотерапевтическая» полиневропатия [31, 64, 89, 355]. Частота встречаемости химиоиндуцированной полиневропатии варьирует в широком диапазоне и в среднем составляет 30 – 40% [129, 141, 146, 150]. Однако в случае, если в протокол лечения входят производные платины, алкалоиды барвинка, таксаны, ингибиторы протеасом, риск этого осложнения возрастает в два раза [54, 148, 293, 386]. В экспериментальных работах показано, что периферическая нервная система защищена «гематонервным барьером» (blood-nerve-barrier, BNB), который менее эффективен чем гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в центральной нервной системе (ЦНС) [251, 307], отчего повышается уязвимость периферических нервов [235, 290]. Химиоиндуцированная полиневропатия имеет острое или подострое начало и может приводить к снижению дозы препарата или прерыванию противоопухолевого лечения, что влияет на исход основного заболевания [199, 300]. В большинстве случаев клинические проявления полиневропатии обратимы и регрессируют после прекращения лечения, возможно сохранение симптомов в течение нескольких месяцев и даже лет [152]. Описаны факты дебюта полиневропатии после завершения химиотерапии, так называемое «движение по инерции» [199].

Препаратом первой линии для лечения ОЛЛ у детей, является винкристин, который относится к алкалоидам растительного происхождения и представляет собой класс агентов, первоначально полученных из барвинка розового (лат. *Vinca rosea*). Интересно отметить, что исходно алкалоиды винка, обладающие гипогликемическим эффектом, применялись при сахарном диабете. В конце 1950-х годов экспериментально показано их подавляющее действие на костный мозг мышей и увеличение продолжительности жизни крыс с ОЛЛ [348]. В дальнейшем этот класс агентов стали широко использовать для лечения злокачественных новообразований, включая онкогематологические заболевания.

Нейротоксичность относится к основным побочным эффектам винкристина и характеризуется преимущественным поражением периферической нервной системы. Полиневропатия, вызванная винкристином, в зарубежных публикациях, обсуждается как винкрестин-индуцированная периферическая невропатия (Vincristine-induced peripheral neuropathy, VIPN) [114, 342, 383]. В отечественной научной литературе общепринятого термина не существует. Встречаемость винкрестиновой полиневропатии (ВП) среди пациентов с онкологической патологией достоверно неизвестна и в различных источниках литературы значительно варьирует от 10% до 100% [68, 145, 282, 366], что связывают с рядом причин, таких как использование различных подходов к оценке полиневропатии, применение вариативных схем и режимов дозирования препарата, особенности дизайна исследования, а также наличие факторов риска.

В настоящее время мало что известно о факторах риска ВП и единого мнения в отношении изучаемых параметров не существует, а имеющиеся данные не совсем проясняют их влияние на развитие нейротоксического осложнения. Среди описанных в публикациях факторов риска со стороны пациента выделяют возраст, пол, этническую принадлежность и наличие сопутствующей патологии.

По влиянию возраста на формирование ВП в источниках литературы представлена противоречивая информация от повышенного риска у детей до высокого риска у взрослых, а некоторые исследователи сообщают об отсутствии доказательств связи между возрастом и токсическим эффектом цитостатика [314, 378, 381]. С одной стороны, незавершённая миелинизация нервных волокон периферических нервов у детей периода раннего детства может увеличивать предрасположенность к развитию полиневропатии при применении винкристина, который нарушает процесс миелинизации так как нацелен на основной белок микротрубочек (тубулин) и клетки глии [264, 381]. С другой стороны, возраст может влиять на фармакокинетические характеристики препарата и у детей младшей возрастной группы интенсивный метаболизм, высокая экскреция лекарственных средств позволяет снизить токсичность винкристина и риск повреждения периферических нервов [71, 364]. Неоднозначные результаты

получены и по оценке влияния пола на развитие ВП. Toorchizadeh V., et al. (2009) и Diouf B., et al. (2015) показали высокую заболеваемость у девочек [125, 192], другие исследователи отметили, что мальчики болеют чаще или не обнаружили значимой связи между полом и дебютом ВП [258, 381]. В настоящее время нет убедительных доказательств по поводу того, что и сопутствующая патология увеличивает повреждение периферических нервов. Однако некоторые авторы выделяют ряд заболеваний, наличие которых способствует тяжёлой ВП. Среди них: наследственная периферическая полиневропатия (болезнь Шарко-Мари-Тута), острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (синдром Гийена-Барре), сахарный диабет, заболевания печени [162, 217, 368, 373].

На современном этапе большое внимание уделяется генетической изменчивости, связанной с риском развития ВП в разных этнических группах. В научной литературе обсуждается роль различных генов, участвующих в фармакокинетике и/или фармакодинамике винкристина. Следует отметить, что самые часто оцениваемые генетические варианты включают однонуклеотидные полиморфизмы или снипы (от англ. single nucleotide polymorphism, SNP) [380]. В проведённых исследованиях показано, что вариации в генах, ассоциированных с транспортом, метаболизмом, цитоскелетом и наследственной невропатией, были связаны с ВП (Таблица 1).

Таблица 1 – Сведения о проведённых исследованиях генов-кандидатов, ассоциированных с ВП

Автор и год публикации	Результаты исследования	Источник
Egbelakin A. et al. (2011)	Установили взаимосвязь между неэкспрессируемым генотипом <i>CYP3A5*3</i> (rs776746) и увеличением частоты, степени тяжести, а также продолжительности ВП	[231]
Серпи F., et al. (2014)	Отметили, что гены <i>ACTG1</i> (rs1135989) и <i>CAPG</i> (rs2229668), связанные с цитоскелетом, ассоциировались с высоким риском ВП, а ген <i>ABCB1</i> (rs4728709), участвующий в транспорте винкристина, с низкой степенью нейротоксичности	[294]

Продолжение таблицы 1

Lopez-Lopez E., et al. (2016)	Обнаружили, что самая сильная взаимосвязь с нейротоксичностью наблюдалась для двух однонуклеотидных полиморфизмов (rs3740066 GG и rs12826 GG) в гене <i>ABCC2</i> , отвечающим за транспорт и элиминацию винкристина	[367]
Sims R.P. (2016)	Показали, что генотип <i>CYP3A5*3</i> приводит к низкой экспрессии белка <i>CYP3A5</i> , снижению метаболизма винкристина и повышению его нейротоксичности	[317]
Wright G. E. B., et al. (2019)	Выявили потенциальную значимость гена-транспортёра из семейства <i>ABC</i> (<i>ABCC1</i>), связанную с ВП. Получили доказательства того, что гены, вызывающие наследственную невропатию (<i>SLC5A7</i> и <i>TTPA</i>), могут способствовать восприимчивости к винкристину	[291]

Известно, что винкристин проявляет свои фармакологические эффекты, ингибируя образование микротрубочек [241, 322]. Поэтому особого внимания заслуживают исследования по изучению гена *CEP72*, кодирующего центросомный белок (Centrosomal Protein 72), необходимый для образования микротрубочек, входящих в состав цитоскелета эукариотических клеток, включая нейроны. Diouf B., et al. (2015) провели анализ ассоциаций на основании полногеномного профиля однонуклеотидных вариантов у 321 пациента детского возраста, получающих длительное лечение ОЛЛ в рамках проспективного клинического исследования [125]. При оценке более 500 000 SNP выявлен единственный однонуклеотидный полиморфизм в промоторной области гена *CEP72*, который был значимо связан с повышенным риском развития и тяжестью ВП. Исследователи обнаружили, что вариант rs924607 (Т-аллель) создает сайт связывания для репрессора транскрипции и приводит к снижению мРНК *CEP72* в нейронах и лейкозных клетках, увеличивая их чувствительность к винкристину. Причём риск нейротоксического осложнения был значительно повышен у гомозиготных носителей с генотипом rs924607 (ТТ) в гене *CEP72*. К тому же этот

генетический вариант часто встречался у детей европеоидной расы в отличие от афроамериканцев, что даёт возможное объяснение межрасовых различий, связанных с заболеваемостью ВП. В 2019 году Wright G.E.V. et al. представили дополнительные доказательства ассоциации полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* с нейротоксичностью винкристина, показав, повышенный риск ВП у пациентов, имеющих генотип (ТТ) [291]. Kavčič M. et al. (2020) провели объективную оценку проводимости двигательных нервов с помощью стандартного электрофизиологического исследования у 26 пациентов средневропейского этнического происхождения и обнаружили, что лечение винкристином вызывает значительное снижение средней дистальной амплитуды потенциалов моторных нейронов большеберцовых нервов у детей с генотипом (ТТ) [126]. Однако существуют исследования, которые продемонстрировали противоречивые результаты. Gutierrez-Camino A. et al. (2016) и Zgheib N.K. et al. (2018) в своих работах сообщили об отсутствии связи между однонуклеотидным полиморфизмом rs924607 в гене *CEP72* и ВП [207, 239]. Необходимо отметить, что с одной стороны эти исследования проводились в популяциях с другим генетическим фондом, среди пациентов детского возраста Испании и Саудовской Аравии. С другой стороны, Gutierrez-Camino A. et al. анализировали частоту встречаемости полиневропатии у испанских детей только в период индукционного этапа химиотерапии в отличие от всех других исследователей, оценивающих её на всех этапах лечения. В последующем для испанской подгруппы, мета-анализ, проведённый Zečkanović A. et al. в 2020 году, выявил повышенный риск ВП у всех пациентов детского возраста с генотипом (ТТ) в гене *CEP72* [395]. В целом, установленные факты взаимосвязи между однонуклеотидным полиморфизмом rs924607 в гене *CEP72* и нейротоксичностью винкристина позволяют рассматривать его в качестве многообещающего биологического маркера в клинической практике. Однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения статистически значимой ассоциации этой генетической вариации с ВП у детей при лечении ОЛЛ.

Помимо факторов риска со стороны пациента, дополнительно выделяют факторы лечения, сопряжённые с высокой частотой и тяжестью ВП. К ним относят дозу, продолжительность введения препарата, количество лечебных циклов и одновременное применение других лекарственных средств.

Общеизвестно, что у взрослых полиневропатия, связанная с химиотерапевтическими препаратами, представляет собой кумулятивную токсичность, которая увеличивается при продолжении лечения [147, 177, 324, 390]. В то же время Okada N. et al. (2014) показали, что однократная доза цитостатика $\geq 1,9$ мг является фактором риска раннего развития ВП [278]. Исследования по изучению дозозависимости у детей не имеют убедительных доказательств. В одних работах не установлено статистически значимой связи между кумулятивной дозой и побочными эффектами [174, 270, 366]. Согласно другим исследованиям получены доказательства, подтверждающие повышенный риск развития ВП у детей в зависимости от дозы цитостатика [173, 283, 377]. Несмотря на то, что данные о связи между дозой препарата и его нейротоксичностью в педиатрической популяции противоречивые, рекомендуемая разовая доза винкристина у детей составляет $1,5 \text{ мг/м}^2$ с ограничением до 2 мг и минимальным недельным интервалом между каждой дозой [115, 203, 282, 381].

Среди других факторов риска, объединённых с лечением, следует отметить кратность введения препарата. Некоторые исследователи показывают, высокую частоту развития нейротоксического осложнения в начальной фазе проведения химиотерапии обычно в течение первого месяца, когда количество лечебных циклов частое и введение препарата более строгое по сравнению с поздними этапами лечения [140, 173]. Однако имеются данные, демонстрирующие манифестацию ВП после первого цикла лечения независимо от их числа [278]. Seretny M. et al. (2014) в проведенном мета-анализе при оценке 31 исследования с участием 4179 пациентов отметили, что распространенность полиневропатии, ассоциированной с химиотерапией составила 68,1% в первый месяц лечения, 60,0% – через 3 месяца и 30,0% – через 6 месяцев и более [230]. В то же время

описаны случаи нейротоксического осложнения после полного окончания химиотерапевтического лечения [246]. Одновременное применение нескольких препаратов всегда сопряжено с риском лекарственного взаимодействия. Известно, что назначение сопутствующих лекарственных средств, связано с увеличением токсичности винкристина. Например, азольные противогрибковые препараты могут усугублять токсичность цитостатика за счёт ингибирования цитохрома СYP3A, участвующего в метаболизме винкристина [112, 283, 369, 371]. По той же причине комбинация с таким противорвотным средством как апрепитант вызывает повышение винкристиновой нейротоксичности [108, 278].

Таким образом, ВП следует отнести к многофакторному осложнению химиотерапии. Однако анализ научных работ продемонстрировал разноречивость данных, посвящённых изучению факторов риска. Следует отметить, что среди клинических показателей и параметров, связанных с лечением, не было выявлено убедительных обоснований, позволяющих использовать их в качестве надёжных предикторов нейротоксического расстройства. Напротив, не вызывает сомнений тот факт, что генетические маркеры, в том числе однонуклеотидный полиморфизм rs924607 в гене *CEP72*, показали большие перспективы в прогнозировании частоты и тяжести ВП в некоторых этнических группах. Тем не менее для внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику требуется проведение дальнейших исследований.

Клиническая картина ВП проявляется в виде изолированного нарушения или сочетания моторных, сенсорных и вегетативных симптомов различной степени выраженности, возникающих в результате прогрессирующего аксонального поражения нервов [283, 323]. Причём в большинстве работ отмечено, что в детской популяции преобладают расстройства двигательной функции. Например, Green J.L. et al. (2013) в систематическом обзоре и Gilchrist L. et al. (2016) в исследовании с участием 52 детей показали уязвимость двигательной системы при лечении винкристином [209, 262]. Kavcic M. et al. (2017) при изучении клиники ВП у 39 детей с помощью оценки нервной проводимости и соматосенсорных вызванных потенциалов обнаружили

преимущественное поражение аксонов двигательных нейронов [193]. Моторная невропатия может быть симметричной или асимметричной и проявляется слабостью мышц конечностей, что приводит к нарушению походки, равновесия, мелкой моторики. Как правило, первоначально вовлекаются длинные периферические нервы нижних конечностей [80, 88, 149, 388]. Соответственно передние мышцы голени, которые иннервируются глубоким малоберцовым нервом, поражаются в первую очередь. Поэтому на ранних стадиях ВП у большинства пациентов возникает слабость разгибателей стоп, что приводит к утрате способности ходить на пятках и формирует патологическую походку [68, 80, 209]. В некоторых литературных источниках описана мышечная слабость в верхних конечностях, проявляющаяся затруднениями при захвате мелких предметов, выполнением навыков, связанных с самообслуживанием [119, 262, 285]. Hockenberry M. et al. (2007) оценивали мелкую моторику у 82 пациентов детского возраста и продемонстрировали значительное снижение скорости и ловкости для ведущей руки [245]. Однако, Hartman A. et al. (2007) в своей работе с участием 33 пациентов детского возраста не отметили отрицательного влияния винкристина на скорость и качество письма, но их исследование было проведено после завершения химиотерапии [274].

В детской популяции мало что известно о частоте встречаемости и характере чувствительных расстройств. Одной из причин отсутствия педиатрических исследований является то, что дети, особенно младшей возрастной группы, не способны дифференцировать качественные нарушения чувствительности, а также специфические характеристики боли, которые отличают невропатическую боль от ноцицептивной [208, 250]. Поэтому предполагается, что ВП, особенно её сенсорные проявления, в детской практике недооцениваются. Соответственно «проигнорированные» симптомы, могут приводить к необратимому повреждению периферических нервов и долгосрочным последствиям [268]. В источниках литературы не так много исследований по изучению влияния винкристина на чувствительную сферу у детей. Anghelescu D.L. et al. (2011) в проведенной работе ретроспективно оценили

невропатическую боль при лечении ОЛЛ у 498 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет, которая отмечалась у 34,9% (n=174) больных. Выявленные сенсорные нарушения преобладали среди детей старше 15 лет. Для постановки диагноза исследователи полагались на временную связь появления болевого синдрома с введением цитостатика. Распространёнными локализациями боли были нижние конечности (62,8%), спина (30,0%) и челюсть (30,0%). Причём некоторые пациенты сообщили о возникновении боли в разных областях [270]. Lavoie Smith E.M. et al. (2015) в исследовании с участием 128 детей, получающих лечение по поводу ОЛЛ, изучали симптомы и тяжесть ВП, которая сформировалась у 78% пациентов. Среди клинических признаков сенсорные нарушения несколько преобладали над моторными 74% и 69% соответственно. При этом показано, что основным симптомом характеризовался снижением вибрационной чувствительности. Примерно половина детей (44%) отмечали возникновение болей, локализованных преимущественно в нижних конечностях и челюсти. При оценке по шкале СТСАЕ сенсорная невропатия соответствовала более высокой степени токсичности, чем моторная, особенно среди детей старшего возраста [282]. В других публикациях, посвящённых изучению ВП в педиатрической практике, результаты по описанию чувствительных расстройств представлены в малочисленных группах и не дают полного пояснения их клинической характеристики [210, 212, 252, 285].

Вегетативная невропатия, связанная с воздействием винкристина, является известным, но недостаточно изученным побочным эффектом и относится к самому сложному для точной диагностики проявлению [282, 375]. В литературных источниках нет чётких данных по её распространённости в связи с описанием небольших групп [219, 370, 375]. В последней из работ авторы Li C. et al. (2023) провели когортное исследование с включением более 100 детей с ОЛЛ и отметили, что среди 129 случаев ВП у 77 человек (59,7%) были симптомы, связанные с поражением вегетативной нервной системы (ВНС). Однако детального описания проявлений вегетативной дисфункции в этом исследовании не представлено [98]. Клиническая картина вегетативной невропатии может включать желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые, ортостатические

нарушения, расстройство функции мочевого пузыря. Nazir H.F. et al. (2017) изучали вегетативные признаки у 19 пациентов с ВП и показали, что частыми симптомами вегетативной невропатии были запоры и боли в животе у 6 из 19 пациентов с развитием таких осложнений как тифлит у одного больного и перфорация кишечника у другого [375]. В то же время в одной из статей авторы отметили, что запоры не могут быть обязательным вегетативным проявлением ВП поскольку на их развитие влияют многие факторы, такие как употребление опиоидов, диета и снижение физической активности [252]. Gilchrist L.S. et al. (2013) показали трудности при количественной экспертизе вегетативной невропатии, проявляющейся запорами, головокружением и изменением температуры кожи. Они использовали модифицированную шкалу общей невропатии для измерения химиоиндуцированной полиневропатии у детей школьного возраста и при оценке вегетативных нарушений не смогли подтвердить достоверность при сравнении баллов с результатами, полученными в контрольной группе [212]. В отдельных работах изучалась индуцированная винкристином сердечно-сосудистая вегетативная невропатия. Так, в одном из исследований выявлены колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных, получавших препарат, в отличие от тех, кому назначалась химиотерапия без винкристина [361]. В литературе имеются сообщения о влиянии винкристина на функцию мочевого пузыря у детей. El Hayek M. et al. (2005) описали клинический случай развития обратимого паралича мочевого пузыря у ребёнка с ОЛЛ, который они связали с назначением цитостатика [190]. В исследовании Gomber S. et al. (2010) показано, что у 2 детей из 10 пациентов с ВП вегетативная дисфункция проявлялась задержкой мочи [215].

Несмотря на низкую проницаемость винкристина через ГЭБ были представлены данные о краниальной невропатии с вовлечением черепных нервов. Чаще всего отмечается поражение группы глазодвигательных нервов с появлением птоза, косоглазия или офтальмоплегии [110, 365, 376]. Описано поражение зрительного нерва с развитием слепоты и нарушением цветового восприятия [372]. Возможен парез мимической мускулатуры и мышц языка в результате поражения

лицевого и подъязычного нервов [306]. В одной из статей представлен клинический случай двустороннего поражения слухового нерва с эпизодами тяжёлой нейросенсорной тугоухости и постепенным восстановлением слуха [106].

Таким образом, клиника ВП охватывает широкий спектр неврологических нарушений, присоединение которых требует системного диагностического подхода, направленного на верификацию диагноза. Однако в повседневной онкологической практике химиоиндуцированная полиневропатия, как правило, устанавливается исключительно на основании клинических симптомов с использованием шкал и опросников [212, 252, 357], хотя в протоколы её оценки входит нейрофизиологическое тестирование [153, 191].

Электронейромиографический метод (ЭНМГ) является основным в диагностике полиневропатии, включающий в себя оценку нервной проводимости и позволяющий объективно определить локализацию, характер и степень выраженности поражения периферических нервов [19, 39, 42, 77, 202]. По данным источников современной литературы проведён ряд исследований по изучению функциональных показателей у пациентов с ВП (Таблица 2).

Таблица 2 – Сведения о результатах электрофизиологического обследования детей с ВП

Автор и год публикации	Результаты исследования	Источник
Gomber S. et al. (2010)	Сообщили о долгосрочности установленных электрофизиологических изменений, ассоциированных с винкристиновой нейротоксичностью, в течение полугода после клинического выздоровления и отмены винкристина	[215]
Courtemanche H. et al. (2015)	У 17 детей с клиникой ВП выявили аксональную невропатию малоберцовых нервов	[377]
Yildiz F.G. et al. (2016)	Отметили нарушение нервной проводимости со значительным снижением амплитуды суммарного потенциала действия мышцы в дистальной точке у 25 исследуемых детей. Расстройство сенсорной проводимости выявили у двух человек	[394]

Продолжение таблицы 2

Kavcic M. et al. (2017)	Обнаружили изменения, связанные с поражением аксонов двигательных нейронов малоберцовых нервов, и незначительные изменения при оценке ССВП	[193]
Политова Е.А. (2017)	На примере 34 пациентов с ОЛЛ подтверждено преимущественное поражение двигательных волокон малоберцовых нервов в виде снижения амплитуды моторного ответа (М-ответ)	[68]
Jeong J.G. et al. (2023)	Показали, что доля пациентов с поражением двигательных нервов составляла 85,8% с преобладающим вовлечением малоберцового и большеберцового нервов. Выявили, что скорость снижения средней амплитуды мышечного потенциала действия была выше в отличие от скорости изменения амплитуды потенциала действия сенсорного ответа	[191]

Интересные данные были получены Griffith K.A. et al. (2014), которые рассмотрели соответствие между нейрофизиологическими и клиническими показателями химиоиндуцированной полиневропатии. Ими отмечено, что нарушение нервной проводимости, как правило, связано с вовлечением крупных нервных волокон, отвечающих за проприоцептивную, вибрационную чувствительность и двигательную активность. Причём электрофизиологические параметры значимо коррелировали с клиническим фенотипом [166]. Однако частым симптомом ВП является боль и её развитие сопряжено с поражением тонких нервных волокон [320]. Lieber S. et al. (2018) анализировали нейротоксичность винкристина, уделив особое внимание изучению невропатии тонких волокон и болевой сенсibilизации у 46 детей с ОЛЛ, используя такие методы, как оценка нервной проводимости и количественное сенсорное тестирование (КСТ). Авторы показали, что с помощью КСТ невропатия тонких волокон и болевая сенсibilизация регистрировались у одной трети больных.

Одновременно с этим нарушение нервной проводимости по данным электрофизиологического исследования отмечалось только у 15% человек [321]. Похожие результаты были получены Ruscher V. et al. (2020), описавших признаки дисфункции тонких и толстых нервных волокон при проведении КСТ у детей, перенёсших ОЛЛ [248].

Итак, суммируя полученные данные следует подчеркнуть, что в литературе как правило обсуждается применение электродиагностического тестирования в качестве ведущего объективного метода, с помощью которого обычно выявляется двигательная аксонопатия с преимущественным вовлечением малоберцовых нервов. В отдельных исследованиях показана значимость КСТ в качестве диагностического метода при сенсорной невропатии.

В заключении этого раздела необходимо отметить, что симптомы ВП являются обратимыми и в основном разрешаются по окончании терапии. Средняя продолжительность нейротоксических нарушений после отмены препарата составляет до 3 месяцев [203]. Однако, в одном из наблюдений описано ухудшение неврологического состояния в течение первого месяца вслед за прекращением лечения у 30% пациентов [177]. В исследовании, проведённом среди взрослых, Naim N. et al. (1994) показано, что чувствительные нарушения сохраняются дольше, чем двигательные [203]. Наряду с этим при долгосрочном наблюдении за пациентами, получавшими винкристин, Postma T.J. et al. (1993) и Boyette-Davis J.A. et al. (2013) отметили сохранность сенсорных расстройств от 34 до 48 месяцев после лечения у трети человек [246, 288]. В другой работе авторы продемонстрировали, что у 30% больных невропатические признаки в виде парестезий сохранялись до 5 лет [286]. В серии исследований по изучению долгосрочных эффектов у детей, связанных с химиотерапией ОЛЛ, выявлено нарушение как чувствительных, так и двигательных функций у 30 – 34% пациентов в течение нескольких месяцев или даже лет после завершения лечения. При этом показано, что необратимое повреждение периферических нервов влияло на равновесие, походку, мелкую моторику [358, 374, 393] и способствовало формированию хронических сенсорных нарушений [154].

Таким образом, ВП относится к серьёзным побочным эффектам, фактическая распространённость которой в педиатрической популяции до сих пор неизвестна. Существующие данные о факторах риска противоречивы и требуют уточнения. На современном этапе важная роль отводится генетическим факторам. Однако в литературе отсутствуют научные работы по изучению генетических вариантов в генах-кандидатах, ассоциированных с проявлениями нейротоксичности винкристина у пациентов российской популяции. Неврологические проявления ВП многообразны и заболевание не всегда верифицируются с помощью известных диагностических подходов. В настоящее время в литературе немного обобщённых исследований, описывающих детализацию неврологических симптомов у детей, а также отсутствуют данные по изучению течения ВП в ходе всего курса химиотерапевтического лечения, что не даёт полного представления о её клинической характеристике.

1.3 Патогенетические механизмы винкристиновой полиневропатии

Патогенез ВП изучен недостаточно. В настоящее время существует несколько теорий, объясняющих поражение периферической нервной системы винкристином. Развитие ВП связывают с противоопухолевым действием этого цитостатика. Известно, что винкристин изменяет процессы сборки и разборки микротрубочек, входящих в состав цитоскелета эукариотических клеток с последующим блокированием клеточного деления [333, 353, 362]. Микротрубочки содержатся в значительном количестве в перикарионе и отростках нейронов: поддерживают их форму, обеспечивают антероградный и ретроградный транспорт веществ, нормальную передачу нервного импульса [322, 362]. Воздействие винкристина на микротрубочки нейрона приводит к изменению его формы и стабильности, нарушает аксональный транспорт с последующей ретроградной дегенерацией аксона, известной как «валлеровская дегенерация». Она выражается в набухании и фрагментации дистальных сегментов аксонов и нарушении ретроградного транспорта веществ, что приводит к изменениям в теле нейрона и, в ряде случаев, к его гибели [186, 323].

Ингибирование винкристином аксонального транспорта, помимо дегенерации Валлера, способствует изменению активности ионных каналов и повышенной возбудимости периферических нейронов, что лежит в основе механизмов формирования невропатической боли [301]. Tanner K.D. et al. (1998) провели количественный ультраструктурный анализ цитоскелета в аксонах немиелинизированных нервных волокон в подкожных нервах крыс, получавших винкристин, для подтверждения гипотезы о том, что изменения структуры микротрубочек в ноцицептивных сенсорных нейронах сопровождают вызванную винкристином гипералгезию. Они отметили значительное уменьшение количества микротрубочек нейронов и снижение их плотности, свидетельствующее о набухании аксонов сенсорных нейронов. Полученные результаты позволили предположить, что винкристин вызывает дезорганизацию аксональных микротрубочек, а также увеличение калибра аксонов немиелинизированных нервных волокон при болевой невропатии [329]. Torp K.S. et al. (2000) провели аналогичное исследование, но дополнили его изучением сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев и показали, что винкристин вызывал не только уменьшение числа аксональных микротрубочек и отёк аксонов, но и накопление нейрофиламентов в телах нервных клеток и в проксимальных отделах аксонов, что свидетельствует о нарушении антероградного аксонального транспорта [349]. В одном из последних исследований отмечено участие микротрубочек в миелинизации нервных волокон, так как они являются важной составляющей олигодендроцитов. Lee B.Y. et al. (2020) продемонстрировали, дестабилизацию микротрубочек, вызванную винкристином, которая нарушает структуру и функцию олигодендроцитов, что приводит к демиелинизации нервных волокон [241]. Таким образом, изменение микротрубочек является важным звеном механизма развития ВП.

В последние годы появляются сведения о вкладе различных компонентов иммунной системы в формировании ВП. Отдельные исследовательские группы обратили внимание на то, что винкристин помимо прямого структурного и функционального повреждения нейронов стимулирует продукцию

провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6), фактора некроза опухоли (TNF), повышает экспрессию рецепторов хемокинов (CX3CR1, CXCR4) и активирует продукцию различных хемокинов (CX3CL1, CXCL12, MCP-1). Каскад иммуноопосредованных реакций приводит к развитию нейровоспаления, лежащего в основе повреждения нервной ткани при ВП [65, 176, 196, 226, 347, 379, 384].

Известно, что цитокины, образующие «цитокиновую сеть», представляют собой универсальную систему, которая обеспечивает развитие воспалительной реакции, выполняя негативную и позитивную регуляцию воспаления [34, 35, 78]. Они контролируют процессы миграции в очаг повреждения эффекторных клеток, стимулируют их функциональную активность и способствуют поствоспалительной регенерации тканей. У цитокинов доминируют эффекты, реализующиеся в области лимфоидных органов и в очаге воспаления. Однако при выраженном воспалении отмечается повышение их в крови [91, 92].

Согласно современным исследованиям, обнаружено, что изменение уровня цитокинов плазмы крови и образцах ткани периферической и центральной нервной системы коррелирует с винкристиновой нейротоксичностью. В частности, в плазме крови крыс, получавших винкристин, выявлено повышение TNF- α и IL-2 на фоне увеличения IL-1 β , IL-6 в седалищных нервах, спинном и головном мозге [204, 277, 379]. Кроме того, установлено, что иммунные клетки (макрофаги, Т-лимфоциты) взаимодействуя с нейронами, сателлитными клетками в спинномозговых ганглиях (дорсальных ганглиях задних корешков) и Шванновскими клетками, активируют их на сопровождение воспалительного процесса. Например, Шванновские клетки начинают проходить фенотипическую модуляцию и высвобождают провоспалительные интерлейкины. Среди них простагландин E2 (PGE2), который повышает проницаемость сосудов и способствует воспалению, а также мощный фактор, определяющий хемотаксис моноцитов – хемокин CCL2. Интересно отметить, что Шванновские клетки также начинают продуцировать противовоспалительные факторы такие как интерлейкин

10 (IL-10) и экспрессируют рецептор к эритропоэтину, чтобы защитить аксоны от дальнейшего повреждения [176].

По данным ряда авторов выявлено участие некоторых хемокинов в нейротоксичности, ассоциированной с винкрестином. Хемокины представляют собой семейство хемоаттрактантных цитокинов, участвующих в активации моноцитов/макрофагов, глиальных клеток при инициации невропатической боли. Old E.A. et al. (2014) в экспериментальной работе на мышинной модели аллодинии, вызванной винкрестином, показали, что введение препарата усиливает адгезивные свойства эндотелиальных клеток и приводит к инфильтрации циркулирующими моноцитами CX3CR1 в седалищных нервах, вызывая их активацию лигандом фракталкином (или хемокином CX3CL1). Этот процесс способствует продукции активных форм кислорода, которые в свою очередь стимулируют рецептор TRPA1 в сенсорных нейронах, что и вызывает боль при ВП. Таким образом, в исследовании была отмечена ключевая роль при винкрестиновой нейротоксичности моноцитов/макрофагов, экспрессирующих CX3CR1 [261]. Xu T. et al. (2017) обнаружено, что применение винкрестина облегчает связывание сигнального преобразователя и активатора транскрипции 3 (STAT3) с промотором гена хемокинового лиганда 12 (CXCL12), что опосредует эпигенетическую активацию CXCL12 в нейронах задних рогов. CXCL12 действует как лиганд хемокинового рецептора 4 типа (CXCR4), он увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция, в результате чего активируются T-лимфоциты и моноциты. Эта серия реакций приводит к началу воспалительного процесса в периферическом нерве с последующим усилением неврологического повреждения [196]. В целом, следует отметить, что анализ имеющихся научных данных подтвердил активацию компонентов иммунной системы в ответ на химиотерапию винкрестином с развитием нейровоспаления при периферической полиневропатии.

Особый интерес представляют факторы, участвующие в дифференцировке и функциональной активности клеток различных тканей. Нейротрофины и другие

факторы роста, синтезируемые клетками нервной системы в разные фазы посттравматического периода, способствуют регенерации нервной ткани и повышению «жизнеспособности» уцелевших нейронов в зоне ишемического или токсического повреждения [21, 87]. Спектр основных классов факторов роста, способствующих нейрорегенерации обширный, каждый из них обладает определённым механизмом действия [3]. Одним из основных нейротрофинов является фактор роста нервов (NGF), который поддерживает «жизнеспособность» нейронов, стимулирует их развитие и активность. В нескольких исследованиях изучалась роль NGF при формировании химиоиндуцированной полиневропатии. De Santis S. et al. (2000) оценили связь между развитием периферической нейротоксичности и изменением концентрации NGF у 23 больных раком, получающих химиотерапию. Они отметили снижение уровня NGF, а в ряде случаев полное его отсутствие после длительного лечения противоопухолевыми препаратами. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что низкое содержание NGF коррелирует с высокой степенью нейротоксичности [281]. Cavaletti G. et al. (2004) выявили значимую корреляционную связь между пониженной концентрацией NGF и тяжёлой полиневропатией, вызванной комбинированной химиотерапией цисплатином и паклитакселом. Однако NGF не был эффективным предиктором для прогнозирования окончательного неврологического исхода [183]. Youk J. et al. (2017) выявили истощение NGF при химиоиндуцированной полиневропатии у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [175]. В моделях на животных Cavaletti G. et al. (2002) изучали ряд нейротрофинов при оксалиплатиновой сенсорной невропатии. Они имитировали хронические эффекты, возникающие при введении оксалиплатина у людей, и отметили, что изменение нейрофизиологических процессов при нарушении чувствительности были связаны со значительным снижением уровня NGF [157]. В то же время в литературе имеются данные, демонстрирующие противоречивые результаты по содержанию NGF при назначении химиотерапии. Так, Velasco R. et al. (2017) показали увеличение NGF

в сыворотке крови у онкологических больных с периферической полиневропатией, получающих таксан или препараты платины [269].

Другим нейротрофином, который изучался при нейротоксичности химиотерапии является мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Известно, что он играет важную роль в развитии и восстановлении органов как центральной, так и периферической нервной системы [41, 63]. В одном из исследований авторы выявили обратную корреляцию между уровнем BDNF в сыворотке крови до лечения и значениями клинических показателей при химиоиндуцированной полиневропатии. Соответственно был сделан вывод о том, что высокие исходные уровни BDNF связаны с развитием менее выраженных субъективных и объективных неврологических симптомов у пациентов с онкологической патологией. При этом BDNF может служить биомаркером для прогнозирования развития и степени тяжести нейротоксического осложнения [297]. Это нашло подтверждение в работе Szudy-Szczyrek A. et al. (2020). Авторы определили низкий уровень BDNF как неблагоприятный прогностический фактор при полиневропатии, ассоциированной с химиотерапией, и показали значительную диагностическую ценность этого биомаркера [316]. В литературе обсуждается роль фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) в восстановительных процессах органов нервной системы, связанных не только с формированием новых кровеносных сосудов, но и прямым нейропротекторным эффектом [218, 359]. Ангиогенные и нейротрофические свойства сосудистого эндотелиального фактора роста обуславливают интерес к его изучению при химиоиндуцированной полиневропатии. Laura Micheli et al. (2021) провели экспериментальное исследование и показали, что у мышей с невропатией, вызванной оксалиплатином, в дорсальном роге спинного мозга была увеличена экспрессия VEGF-A в астроцитах, в то время как его рецептор VEGFR-1 в основном обнаруживался в нейронах. Это позволило предположить перекрестную связь между астроцитами и нейронами, опосредованную VEGF-A/VEGFR-1 в патофизиологии невропатической боли [360]. Научных работ по оценке VEGF-A при ВП не проводилось.

В итоге, по одним факторам роста в литературе представлены только доклинические работы с участием лабораторных животных, а при рассмотрении таких нейротрофинов, как NGF и BDNF, проведены исследования, включающие только взрослых пациентов. Однако патофизиологические механизмы при ВП у детей, могут отличаться от взрослых за счёт различий в миелинизации периферических нервов, процессах нейропластичности [159, 264]. Соответственно, по этим причинам данные, полученные на моделях взрослых людей, не могут быть применимы в отношении детей.

Следующий патогенетический механизм ВП связывают с повреждением митохондрий [105, 139, 305]. Было установлено, что винкрестин может изменять гомеостаз кальция через дисрегуляцию и структурную модификацию митохондрий, уменьшая количество, скорость абсорбции и оттока кальция, что приводит к нарушению работы митохондрий. Винкрестин увеличивает экзоцитоз нейротрансмиттеров и высвобождение активных форм кислорода, которые подавляют эндогенные антиоксидантные системы. В результате происходит снижение возбудимости нейронов, функции микроглиоцитов и активация апоптоза [105, 259, 323, 363]. Представляют интерес сведения о реципрокном взаимодействии между митохондриями и провоспалительными цитокинами при полиневропатии, вызванной химиотерапевтическими препаратами. С одной стороны, повреждение митохондрий происходит при прямом воздействии провоспалительных медиаторов, образующихся при активации противоопухолевыми препаратами клеток иммунной системы. С другой стороны, окислительный стресс, возникающий при митохондриальной дисфункции, способствует продукции провоспалительных цитокинов [117, 176, 200]. Одним из интерлейкинов, повышающих восприимчивость нейронов к окислительному повреждению, является IL-13. Hong A.R., et. al. (2022) продемонстрировали, что IL-13, образующийся из реактивных микроглиоцитов головного мозга, опосредует разрушение ГЭБ и повреждение астроцитов, приводя к нейродегенерации в стриатуме, инъецированном липополисахаридом, *in vivo* [233]. В других исследованиях было показано участие IL-13 в процессах нарушения ГЭБ за счёт

выработки провоспалительных цитокинов и активации окислительного стресса [234, 280]. Morrison В.Е., et. al. (2012) установили, что IL-13 может оказывать прямое токсическое действие через экспрессию цепи альфа-1 рецептора IL-13 (IL-13R α 1) на нигральных дофаминовых нейронах [169].

При суммировании данных о патогенетических закономерностях развития ВП необходимо отметить, что механизмы повреждения нервной ткани не исключают, а дополняют и усиливают друг друга. В поддержку этой гипотезы S.Triarico et al. (2021) предложена схема патогенеза, которая объединяет основные процессы, происходящие при возникновении полиневропатии, индуцированной винкристином (Рисунок 1) [378].

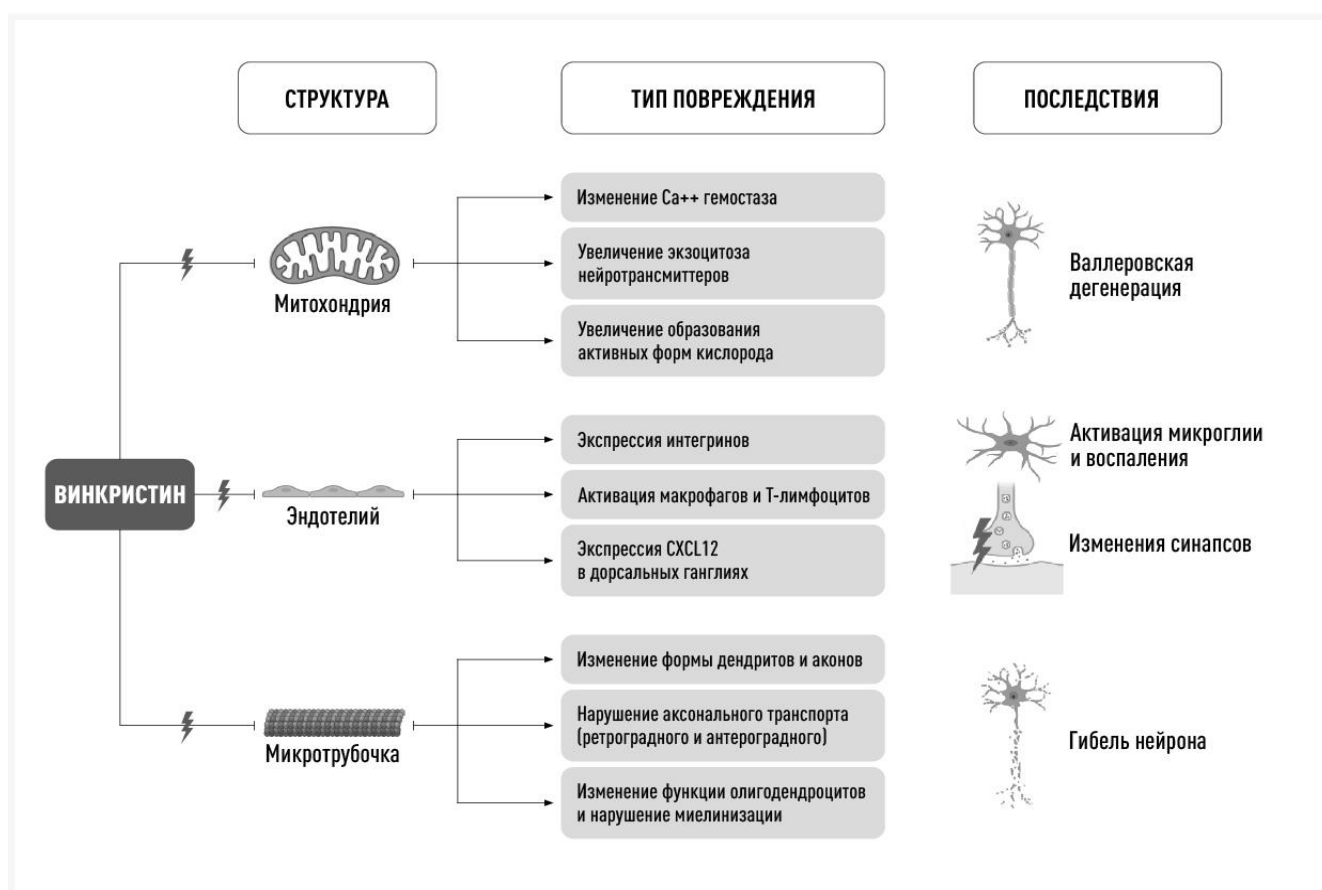


Рисунок 1 – Схема патогенеза с участием митохондрий, иммунной системы, микротрубочек нервных клеток при ВП (Triarico S. et al., 2021)

Таким образом, в современной литературе представлены публикации, свидетельствующие о сложном взаимодействии между нейронами периферической и центральной нервной системы, глиоцитами и иммунокомпетентными клетками при ВП. Однако противоречивые данные, преобладание экспериментальных работ, отсутствие исследований в детской популяции свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения патогенеза ВП у детей. Одним из перспективных направлений является углубленный анализ патогенетических закономерностей формирования ВП с участием цитокинов для определения потенциальных биологических маркеров винкристиновой нейротоксичности.

1.4 Подходы к диагностике, профилактике и терапии винкристиновой полиневропатии

В клинической практике для верификации ВП, применяют комплекс клинико-инструментальных тестов, включающих опросники, шкалы и нейрофизиологические методы, однако, возможности их ограничены. Molassiotis A., et al. (2019) провели международное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование с участием 343 пациентов и отметили, что существуют расхождения между диагностическими подходами химиоиндуцированной полиневропатии, а имеющиеся способы не могут быть абсолютно достоверными в её подтверждении [122].

Разработанный ряд инструментов для диагностики и оценки тяжести симптомов нейротоксического расстройства в клинических условиях формально можно разделить на три основные группы: субъективные, объективные и комбинированные (Таблица 3). Следует отметить, что большинство методов, не апробированы в педиатрической популяции, а те, которые существуют, не все специфичны в отношении ВП.

Таблица 3 – Инструменты для оценки и диагностики химиоиндуцированной периферической полиневропатии [148]

Группа	Инструмент	Описание	Источник
Субъективные	Шкала оценки боли Вонг-Бейкера (Wong-Baker)	Нарисованные лица, имеющие разные выражения от нейтрального изображения до лиц с гримасами, отображающими нарастающую боль	[391]
	Педиатрический опросник качества жизни (Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL)	Многомерные шкалы усталости самоотчетов детей/родителей, оценивающие общую усталость во время сна/отдыха и когнитивную усталость	[341]
	Инструмент сбора данных о педиатрических исходах Pediatric Outcomes Data Collection Instrument, PODCI)	Опросник, состоящий из вопросов, сосредоточенных на функциях и качестве жизни ребёнка	[120,149]
	Опросник качества жизни для оценки периферической невропатии, вызванной химиотерапией (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)	Опросник из 20 пунктов для оценки симптомов и функциональных ограничений у пациентов с химиоиндуцированной полиневропатией	[149,336]
	Версия общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института рака с исходами, сообщаемыми пациентами (Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PRO-CTCAE)	Включает побочные эффекты, которые оцениваются по порядковой шкале токсичности	[357]
	Модифицированная педиатрическая шкала Balis	Модифицированная версия CTCAE для детей	[282]
Объективные	Исследование нервной проводимости	Измерение скорости проводимости нерва с помощью поверхностных электродов	[191,265]

Продолжение таблицы 3

	Электромиография	Оценка мышечной активности с применением игольчатого электрода, который вводится в мышцу	[392]
	Порог восприятия тока	Определение степени болезненности с помощью чрескожного электрического стимулятора, доставляющего синусоидальные электрические стимулы разной частоты	[344]
	Порог тактильного восприятия	Количественное измерение функции периферических сенсорных нервов посредством тактильных ощущений	[350]
	Порог восприятия вибрации	Количественное измерение функции периферических сенсорных нервов с помощью градуированного камертона	[276]
	Функциональный тест для оценки движений у детей (Movement Assessment Battery for Children, MABC)	Серия тестов, основанных на возрастных двигательных навыках детей	[136]
Комбинированные	Педиатрическая модифицированная шкала общей невропатии (pediatric modified-Total Neuropathy Scale, ped-mTNS)	Анкета для оценки функций нервной системы у детей, основанная на опросе и физическом осмотре	[212,253]
	Педиатрическая версия шкалы общей невропатии, вызванной винкристином (Total Neuropathy Score-Pediatric Vincristine, TNS-PV)	Оценка сенсорных, двигательных и вегетативных симптомов у детей, связанных с химиотерапией с помощью опроса и осмотра	[252]

Субъективные оценки в виде шкал и опросников представляют собой показатели результатов, большинство из которых сообщаются пациентами. Применение их для диагностики винкристиновой нейротоксичности имеет ряд затруднений, связанных с определёнными причинами. Во-первых, не все методики высоко чувствительны. Например, Gilchrist L.S. et al. (2014) провели сравнительный анализ самоотчёта и объективного тестирования детей с раком. Авторы показали, что 40% сенсорной невропатии и 15% моторной невропатии не распознаются [210]. Во-вторых, многие шкалы были разработаны не для

обоснования ВП, поэтому её клинические характеристики не учитываются в полной мере [120, 282, 341, 357, 391]. Так, шкала СТСАЕ является стандартной для оценки нежелательных явлений химиотерапевтических препаратов, хотя подвергается критике со стороны исследователей в отношении диагностики ВП. Однако, международная рабочая группа по проблеме токсичности препаратов, используемых при ОЛЛ, достигла консенсуса по применению этой шкалы для оценки периферической полиневропатии [164]. В-третьих, все субъективные оценки определяют индивидуальное восприятие пациентом возникших симптомов. Соответственно, применение их в педиатрической практике затруднено, а иногда невозможно в связи с тем, что дети раннего и дошкольного возраста не могут интерпретировать и детализировать свои жалобы.

Среди объективных методов выделяют широкий спектр нейрофизиологических тестов, в числе которых основным является электрофизиологическое исследование для оценки состояния изучаемого нерва на разных участках с определением характера и степени его поражения. Особенность метода заключается в разнообразии получаемых параметров при электростимуляции [19, 77, 95]. В последние годы разрабатываются новые модели с воздействием других стимулов, но они или не внедрены в клиническую практику, или изучены с участием здоровых людей и не имеют доказательств использования их для диагностики ВП. Например, тест с определением порога тактильного восприятия или вибрации [276, 328, 350]. Преимущество электрофизиологического исследования связывают с диагностикой субклинических изменений нервной проводимости во время лечения винкристином, возникающих примерно у 30 % пациентов [283, 286, 382]. Например, в исследовании Ramchandren S. et al. (2009) показано, что 38,5% детей, не предъявляющих неврологических жалоб, имели изменения на ЭНМГ [286]. Поскольку двигательные расстройства у детей проявляются относительно рано и тяжело, поэтому определение нервной проводимости с помощью ЭНМГ-исследования относится к необходимым диагностическим методам так как

отражает поражение двигательных нервов, которые представляют собой толстые нервные волокна [191].

Вместе с тем, следует выделить существенные недостатки, ограничивающие применение этого метода для диагностики ВП, особенно в детской практике. Определяющим из них является отсутствие информативности в отношении повреждения тонких нервных волокон периферических нервов, которые тоже уязвимы при воздействии винкристина [201]. Следующий недостаток заключается в том, что анатомические особенности пациента значительно влияют на показатели регистрируемых потенциалов и затрудняют интерпретацию полученного результата. Помимо этого, погрешности метода могут быть связаны с артефактами, полученными при нарушении техники выполнения процедуры. Применение высоких параметров стимулирующего тока и необходимость использования игольчатых электродов вызывает неприятные ощущения и боль у ребёнка, что способствует негативной поведенческой реакции, создавая трудности при выполнении протокола в полном объёме или отказ от проведения исследования. Соответственно, вследствие перечисленных недостатков возможно несовпадение клинической картины с полученными данными электрофизиологического исследования.

Другим объективным методом является функциональный тест оценки движений, разработанный для возрастной группы от 3 до 16 лет, включающий серию двигательных навыков. Однако он неспецифичен в отношении полиневропатии, вызванной химиотерапией, а также не имеет доказательств надёжности и валидности [136].

Комбинированные инструменты представляют собой анкеты, сочетающиеся с функциональными, неврологическими или электрофизиологическими оценками. К ним относятся педиатрическая модифицированная шкала общей невропатии (ped-mTNS) и педиатрическая версия шкалы общей невропатии, вызванной винкристином (TNS-PV), которые зарекомендовали себя как надёжные и чувствительные методы [212, 252, 253]. Хотя большинство пунктов анкет не могут оцениваться детьми периода раннего детства и дошкольного возраста,

поэтому они не используются в этой возрастной категории [252]. Следует подчеркнуть, что англоязычные версии шкал не подвергались всем этапам валидации для адаптации к русскому языку.

Таким образом, в детском возрасте основные шкалы можно использовать только у детей старшей возрастной группы. Недостатками нейрофизиологических методов исследований являются: болезненность и длительность выполнения процедуры, требующей соблюдения определенных условий, возможность интерпретации результатов только специально обученными врачами, а также недостаточная информативность в отношении поражения определённых нервных волокон периферических нервов. Поэтому актуальным направлением остаётся поиск доступных и информативных лабораторных биологических маркеров нейротоксичности винкристина, которые можно будет использовать в качестве диагностических и прогностических критериев.

Подходы к профилактике и лечению ВП до сих пор остаются неразработанными, поскольку патогенетические механизмы до конца не ясны. В исследованиях с участием взрослых изучалось несколько фармацевтических средств, включая добавки (кальций, магний, ацетилкарнитин, глутаминовая кислота, омега-3 и др.) и лекарственные препараты (амифостин, amitриптилин, венлафаксин, окскарбазепин, карбамазепин и т.д.). В 2014 году Американское общество онкологов опубликовало, а в 2020 году обновило руководство по профилактике и лечению периферической полиневропатии, вызванной химиотерапией, у взрослых с онкологической патологией. По результатам обзора имеющихся литературных данных их резюме заключалось в том, что ни один из препаратов не демонстрирует убедительных доказательств эффективности [299,300]. Единственным препаратом, который был рекомендован для лечения невропатической боли при полиневропатии, индуцированной паклитакселом или оксалиплатином, является дулоксетин [180, 184]. Однако исследований по оценке эффективности этого препарата у детей и у лиц с ВП не проводилось.

Соответственно, доступные и проверенные фармакологические стратегии при полиневропатии, вызванной химиотерапией, ограничены и онкологи нередко

вынуждены снижать дозу противоопухолевого препарата или отменять его приём, что может негативно повлиять на прогноз онкологического заболевания. Selvy M. et al. (2021) провели многоцентровое, онлайн-исследование, направленное на оценку практической деятельности 210 онкологов по профилактике и лечению химиоиндуцированной полиневропатии. При этом только 9,6% врачей сообщили о применении в своей практике профилактической тактики с помощью фармакотерапии. Основными лекарственными средствами, которые они назначали, были витамины группы В (35,0%), препараты кальция и магния (25,0%), прегабалин (15,0%). В случае появления у больного неврологических симптомов 99,0% врачей применяли следующий терапевтический подход: 49,8% модифицировали химиотерапию, 30,9% снижали дозу противоопухолевого препарата и 19,3% прерывали специфическое лечение. О применении фармакологических вмешательств заявили 72,9% онкологов. Они использовали – прегабалин (75,8%), amitriptyline (32,7%), gabapentin (25,5%) и duloxetine (11,8%) [302].

В педиатрии снижение дозы или прерывание назначения винкристина часто рассматривается как основной способ профилактики и лечения ВП. Однако цитостатик является важным компонентом химиотерапии, поэтому его применение возобновляют и увеличивают дозу до пределов переносимости. Соответственно проводится поиск способов профилактики и лечения ВП в детской практике. В нескольких публикациях представлена оценка использования противосудорожных препаратов габапентина и прегабалина у детей, но их эффективность не была однозначно установлена [184, 189, 304]. При проведении рандомизированных плацебо-контролируемых исследований получены противоречивые выводы в отношении глутаминовой кислоты, относящейся к метаболическим средствам [104, 213, 214]. Показано клиническое улучшение при назначении пиридостигмина бромида. Однако доказательства, свидетельствующие о положительном влиянии этого препарата неубедительны, из-за малочисленности группы [121]. Краткая характеристика проведённых исследований представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Общие данные о проведённых исследованиях по профилактике и лечению ВП у детей

Автор и год публикации	Наименование препарата	Дизайн исследования (n=количество пациентов)	Вывод	Источник
Vondracek P. et al., (2009)	Прегабалин	Проспективный (n=30)	Купирование болевого синдрома у 86 % пациентов. Отсутствие эффекта при других симптомах полиневропатии	[189]
Angelescu D. L. et al., (2011)	Габапентин	Ретроспективный (n=153)	Не выявлено убедительного обезболивающего эффекта, препарат не предотвращал развития рецидива невропатической боли	[270]
Angelescu D.L. et al., (2020)	Габапентин	Проспективный (n=49)	Комбинация габапентина с опиоидами не обладала значимой обезболивающей эффективностью в отличие от применения плацебо с опиоидами	[304]
Mokhtar G.M. et al., (2010)	Глутаминовая кислота	Проспективный (n=94)	Назначение пероральной глутаминовой кислоты привело к снижению нейротоксичности винкристина	[104]
Bradfield S.M. et al., (2015)	Глутаминовая кислота	Проспективный (n=250)	Отсутствие существенной разницы между глутаминовой кислотой и плацебо в предотвращении ВП	[213]
Sands S. et al., (2017)	Глутаминовая кислота	Проспективный (n=49)	Результативность в отношении сенсорных нарушений и отсутствие клинического эффекта при моторных симптомах	[214]
Manini ML. et al., (2018)	Пиридостигмина бромид	Описание нескольких случаев (n=4)	Восстановление моторики ЖКТ при вегетативной невропатии	[121]

Из-за отсутствия доказательной базы вышеупомянутых стратегий медикаментозного лечения химиоиндуцированной полиневропатии в последние годы акцент сместился на изучение лекарственных средств, которые воздействуют на патогенетические механизмы, лежащие в основе нейровоспалительных процессов. Обсуждается роль таких препаратов как

анакинра, миноциклин и метформин. Проведён ряд доклинических исследований, по их оценке, показывающих эффективность с купированием и уменьшением неврологических симптомов у экспериментальных животных [315, 331, 384]. В то же время отмечено, что добавление этих препаратов к режиму химиотерапии может оказать неблагоприятное воздействие на прогрессирование опухоли и результативность специфического лечения. Поэтому для перевода исследований в клинические условия необходимо уточнение их механизма действия [148].

Поскольку патогенез ВП многокомпонентный и включает окислительный стресс, апоптоз, митохондриальную дисфункцию, а также нейровоспаление [139, 323, 378], поэтому практический интерес для её лечения представляют препараты, обладающие направленным фармакологическим действием. Известно, что в терапии полиневропатии разного генеза активно назначается витаминное средство пиридоксин. Этот витамин выступает в роли кофермента, участвующего в биосинтезе веществ, необходимых для функционирования периферической нервной системы, регенерации и миелинизации нервных волокон, подавляет выработку провоспалительных цитокинов [66, 327]. В литературе имеются отдельные публикации по применению пиридоксина при ВП у детей, в которых показана его эффективность [181, 185]. Одним из базовых препаратов при диабетической полиневропатии является тиоктовая (α -липоевая) кислота, которая оказывает как антиоксидантное, так и нейропротективное действие [4, 6, 20, 33, 44, 167]. В связи с тем, что диабетическая полиневропатия по механизму поражения периферических нервов имеет патогенетические звенья [32] схожие с ВП, следовательно, применение тиоктовой кислоты оправдано. Обосновано и использование при ВП многокомпонентного отечественного препарата инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, так как входящие в его состав метаболиты (янтарная кислота и инозин), а также коферменты-витамины (рибофлавин и никотинамид) обладают метаболической энергокоррекцией, антигипоксантной и антиоксидантной активностью [46, 345]. Выявлено, что один из компонентов, никотинамид, может блокировать активацию воспалительных клеток [243]. Следует подчеркнуть, что в одном из последних исследований

показана эффективность препарата в отношении чувствительных нарушений при диабетической полиневропатии [73]. Несмотря на то, что имеется опыт применения тиоктовой кислоты и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты в педиатрической практике [13, 51, 74, 97], однако, работ по изучению этих лекарственных средств при ВП у детей нами не найдено.

Совсем недавно Gu J. et al. (2022), сообщили о 20-летнем библиометрическом анализе более 13 000 публикаций, посвящённых изучению периферической полиневропатии, вызванной химиотерапией. Авторы подчеркнули, что за последние несколько лет исследователи все больше внимания уделяют немедикаментозным вмешательствам, таким как физическая реабилитация, акупунктурная терапия, относящиеся к многообещающим методам лечения химиоиндуцированной полиневропатии [131]. В нескольких системных обзорах и мета-анализах последних лет показано, что физическая реабилитация являются эффективным способом, направленным на уменьшение или купирование неврологических симптомов химиоиндуцированной полиневропатии, и повышают качество жизни пациентов [103, 130, 339]. Например, Lin W.L. et al. (2021) продемонстрировали улучшение постуральной стабильности при проведении сенсомоторных упражнений [339]. Müller J. et al. (2021) отметили, что физические тренировки снижали субъективные сенсорные симптомы в нижних конечностях [303]. Brett Whalen L. et al. (2022) привели доказательства, подтверждающие потенциальную роль реабилитационных программ в предотвращении и уменьшении неврологических проявлений [130]. Аналогичные выводы были получены Guo S. et al. (2023), они сообщили о значительном влиянии упражнений на расстройства, связанные с химиоиндуцированной полиневропатией, включая невропатическую боль, снижение силы мышц конечностей и нарушение баланса [188]. Tanay MAL et al. (2023) проанализировали 19 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась физическая реабилитация для профилактики и лечения периферической полиневропатии, вызванной химиотерапией. Их результаты показали, что восстановительная гимнастика приводит к уменьшению

неврологических симптомов. Хотя авторы подчёркивают о трудности определения потенциальной пользы лечебной физкультуры из-за ограничений в проведённых работах [103]. Исследования в педиатрической практике также свидетельствуют об эффективности двигательных программ у детей с ВП. Однако имеется немного работ, посвященных изучению физической активности в небольших когортах, в которых показано уменьшение боли и улучшение баланса при немедикаментозных вмешательствах [211, 228, 275].

С учётом полученных доказательств, подтверждающих потенциальную роль сенсомоторных упражнений как для профилактики, так и для лечения полиневропатии, вызванной химиотерапией, необходимы инновационные подходы в реабилитации [128]. В последние годы в качестве перспективного метода рассматривается виртуальная реальность (VR), её внедрение имеет высокий потенциал во многих областях клинической медицины [28, 85]. Новые технологии на основе VR используются в медицинской реабилитации на территории Российской Федерации с 2019 г. в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи [56]. В настоящее время современные достижения позволяют применять иммерсивную VR, которая воспроизводит искусственную среду с элементами управления и стимуляцией таких сенсорных модальностей, как зрительные, слуховые, проприоцептивные. Соответствующая мультисенсорная интеграция активирует нейронную реорганизацию и нейропластичность, что имеет ключевое значение при восстановлении утраченных функций, связанных с поражением нервной системы [263]. В ряде научных работ показана эффективность реабилитационных программ, основанных на иммерсивной VR, у взрослых и детей с неврологическими заболеваниями при двигательных и чувствительных нарушениях [36, 84, 197, 284, 387].

Растет интерес к использованию VR в лечении симптомов у пациентов с онкологической патологией. В соответствии с проведёнными исследованиями отмечено, что вмешательства на основе инновационных технологий, способствуют уменьшению боли, тревоги и депрессии, улучшают когнитивные

функции у этой категории больных. Однако, работ по изучению влияния ВР на сенсомоторный дефицит при полиневропатии, вызванной химиотерапией, не проводилось [255]. Axenie C. et al. (2020) на основании оценки кинематики и анализа потенциала системы ВР при дефиците движений у больных с химиоиндуцированной полиневропатией рекомендуют разработку и внедрение цифровых вмешательств в комплекс реабилитации [128]. В итоге полученные результаты свидетельствуют о том, что использование ВР в реабилитации пациентов с неврологическими нарушениями является перспективным методом, который рекомендован в качестве дополнительного терапевтического ресурса для улучшения традиционного лечения.

В заключение необходимо отметить, что в детской онкологической практике современные протоколы лечения ОЛЛ улучшили прогноз и повысили показатели долгосрочной выживаемости пациентов. Поскольку нейротоксичность относится к частым побочным эффектам противоопухолевых препаратов, поэтому увеличивается число детей с химиоиндуцированным поражением нервной системы. ВП считается одним из распространённых нежелательных явлений, которое может ограничивать применение винкристина и приводить к необратимым неврологическим симптомам, влияющим на качество жизни. Опубликованные в современной научной литературе отчёты исследований, системные обзоры, мета-анализы подчёркивают отсутствие согласованности по многим вопросам и доказательств в отношении основных этапов оказания медицинской помощи, что затрудняет тактику ведения пациентов с ВП. Обобщённый анализ литературных источников демонстрирует необходимость дальнейшего изучения ВП у детей, особенно в рамках уточнения факторов риска, патогенеза, поиска доступных и информативных биологических маркеров, позволяющих использовать их в качестве предикторов развития нейротоксического расстройства, а также разработки новых методов диагностики, профилактики и лечения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Работа проведена в период с 2019 по 2023 гг. на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, профессор, д.м.н. Ковтун О.П.). Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований УГМУ (Регистрационный номер: АААА-А16-116060710054-7 от 07/06/2016г.). Набор пациентов, комплекс лабораторно-инструментального обследования и молекулярно-генетическое исследование осуществлялись на базе государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница» г. Екатеринбург (главный врач – Аверьянов О.Ю., заместитель главного врача по онкологии и гематологии к.м.н. Фечина Л.Г., заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патофизиологии д.м.н. Цаур Г.А., заведующая отделом функциональной диагностики Михайловская С.И., заведующая клинико-диагностической лабораторией д.б.н. Пашнина И.А.). Иммунохимическое исследование выполнили в отделе общей патологии и гистологической лаборатории центральной научно-исследовательской лаборатории (руководитель – профессор, д.м.н., главный научный сотрудник Базарный В.В.) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Протокол и дизайн клинического исследования были одобрены на заседании локального этического комитета ГАУЗ СО «ОДКБ» от 23.11.2021 г. Всеми законными представителями детей и подростками с 15 до 17 лет подписано информированное согласие на добровольное участие в исследовании, а также получено информированное согласие от родителей на размещение обезличенных результатов обследований и фотографий в клинических примерах.

Для достижения цели и реализации поставленных задач применяли сплошные и выборочные методы формирования статистических совокупностей, а также набор методов исследований: библиографический, аналитический, клинический, лабораторно-инструментальный, наблюдательный, сравнительный анализ, экспериментальный, статистический. Сбор материала проводился на основании сплошного наблюдения или с помощью формирования статистических выборок, характер которых определялся направленностью поставленных задач.

В таблице 5 представлены источники, периоды сбора материала и количество единиц информации, включённых в проведённую работу.

Таблица 5 – План сбора материала и объём исследований

Источники информации	Период	Количество единиц информации
1 Научные и реферативные журналы, диссертации, авторефераты, монографии, клинические рекомендации, руководства и стандарты, справочники, законодательные материалы	2019–2023г	395
2 Медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у)	2021–2023г	3871
3 История развития ребёнка (форма № 112/у)	2021–2023г	131
4 Результаты лабораторного исследования (генотипирование однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене SERP72)	2021–2022г	199
5 Результаты лабораторного исследования (цитокины плазмы крови и ликвора)	2021–2023г	5454
6 Результаты лабораторного исследования (биохимические показатели крови)	2021–2023г	2620
7 Результаты инструментального исследования (электронейромиография)	2021–2023г	6396
8 Индивидуальные карты оценки способа реабилитации	2022–2023г	20
ИТОГО		19 086

Диссертационная работа проводилась в 6 этапов, схематичное изображение дизайна исследования представлено на рисунке 2.

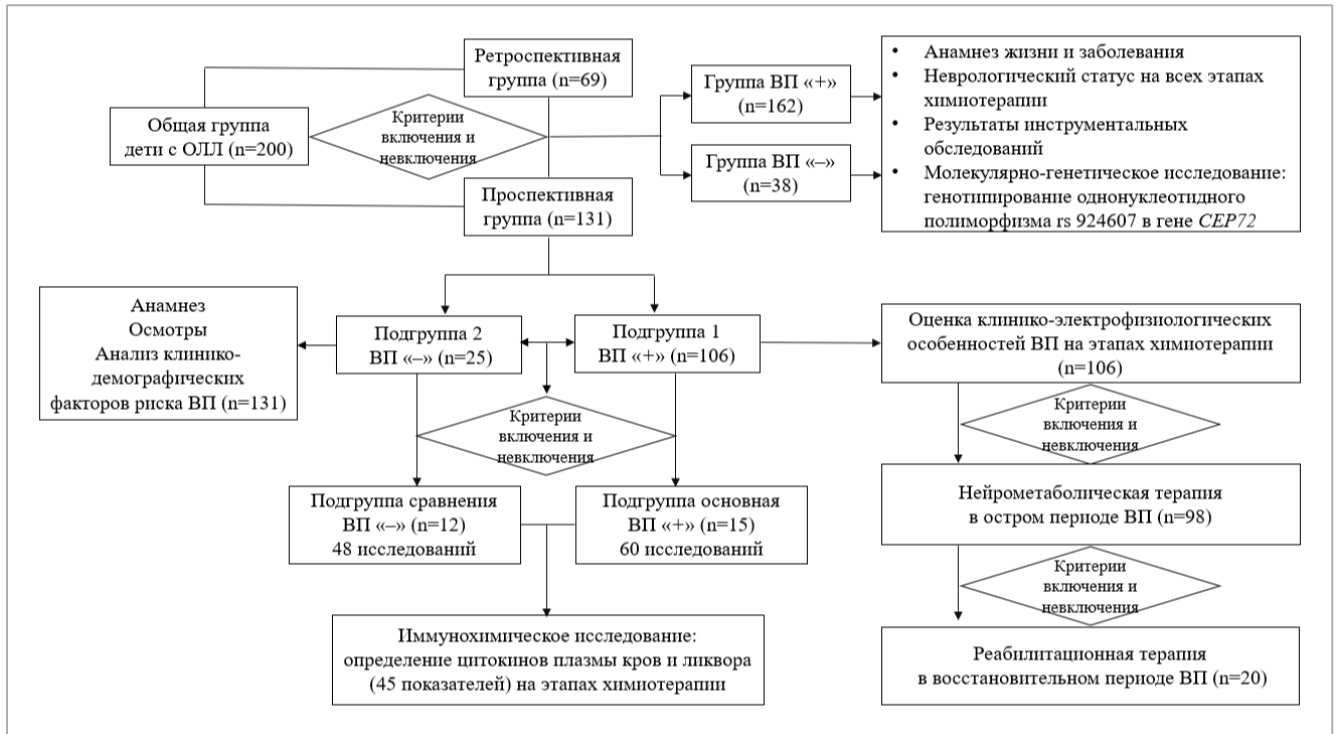


Рисунок 2 – Схема дизайна исследования

На первом этапе проведена аналитическая обработка доступных источников научной литературы по изучаемой проблеме и методологии проведения исследований. На основании интерпретации библиографических данных были определены предмет и объекты исследования, сформулированы цель и задачи научной работы, выбраны рациональные методы исследования, способы обработки и анализа полученных результатов.

На втором этапе с целью уточнения частоты регистрации ВП у детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию, установления взаимосвязи между носительством однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* и развитием ВП выполнено сплошное когортное наблюдательное исследование с набором детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ в количестве 200 больных, из них проспективная группа составила 131 человек и ретроспективная – 69 пациентов.

Основные критерии включения в группы исследования:

- дети в возрасте от 3-х до 17-ти лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ по результатам стандартных диагностических критериев, включая иммунофенотипирование и молекулярно-генетическое исследование;

- лечение ОЛЛ по протоколу Москва-Берлин 2015, Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2015 (ALL-MB 2015);

- информированное согласие, подписанное законным представителем и подростком с 15 до 17 лет на участие в исследовании и обработку персональных данных;

Критерии невключения:

- больные с критическим состоянием по основному заболеванию;
- пациенты, имеющие до дебюта ОЛЛ поражение центральной нервной системы или патологию периферической нервной системы;
- пациенты с развившейся полиневропатией другой этиологии;
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Второй этап включал анализ медицинской документации (медицинская карта стационарного больного, форма № 003/у, история развития ребёнка, форма № 112/у или выписка из истории развития ребёнка). С проспективной группой работа осуществлялась при личном взаимодействии исследователя с пациентами и проведением им клинических осмотров в процессе динамического наблюдения на протяжении всех этапов химиотерапевтического лечения.

На фоне проводимой химиотерапии пациенты были разделены на две группы в зависимости от развития ВП: группа больных с ВП (n=162) и группа пациентов без ВП (n=38). На этапе клинико-гематологической ремиссии детям выполнили генотипирование однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* с последующим определением взаимосвязи между носительством изучаемого генетического маркера и ВП, а также оценкой достоверности лабораторного теста, направленного на идентификацию генетического маркера.

Третий этап проведён в виде проспективного сплошного когортного наблюдательного исследования с участием 131 ребёнка, вошедших в проспективную группу. Катамнестическое наблюдение детей составило 728 дней (2 года), при этом медиана наблюдения составила 728,0 (605,5÷728,0) дней. За этот период времени исследователем выполнены клинические осмотры для

комплексной оценки неврологического статуса больных. Первый осмотр проведён при поступлении пациентов в стационар (до назначения химиотерапии), повторная консультация осуществлялась при появлении неврологических симптомов или после завершения индукционного этапа противоопухолевого лечения (36–38 день химиотерапии) в когорте детей, не имеющих клинических признаков поражения периферической нервной системы. В последующем оценка неврологического состояния совершалась в зависимости от присоединения симптомов поражения периферической нервной системы и во время контрольных визитов на этапах химиотерапии в период реиндукции консолидации 1 (85–92 дни химиотерапии), поддерживающей терапии (420–427 и 644–651 дни химиотерапии) и при завершении химиотерапевтического лечения (728 день).

В процессе наблюдения среди пациентов проспективной группы на фоне лечения было сформировано две когорты: подгруппа 1 (n=106) – дети с ВП и подгруппа 2 (n=25) – пациенты без ВП и проанализировали клинικο-демографические факторы риска развития ВП. Из числа наблюдаемых детей, среди пациентов, развивших клинику ВП (n=106), оценили клинικο-электрофизиологические особенности заболевания на основании анализа результатов углублённого клинического обследования и ЭНМГ-исследования. Первоначально провели детальное описание первого эпизода ВП с последующим представлением частоты и характеристики повторных эпизодов на всех этапах химиотерапевтического лечения. ЭНМГ-исследование выполнено среди пациентов с клиникой ВП, сопровождающейся повреждением конечностей, в период манифестации неврологических симптомов и на основных контрольных визитах.

Четвёртый этап работы был направлен на поиск цитокиновых маркеров и установление патогенетических основ формирования ВП у детей с ОЛЛ, а также совершенствование диагностических подходов. Дизайн четвёртого этапа исследования выполнен в виде обсервационно-аналитического исследования. На этом этапе проведено иммунохимическое обследование с определением 45 показателей в следующие периоды: исследование 1 – до начала химиотерапии,

исследование 2 – индукционный этап (36 день химиотерапии), исследование 3 – консолидирующий этап (85 день химиотерапии), исследование 4 – поддерживающий этап (420 день химиотерапии). Всего было обследовано 27 человек, из них 15 детей – подгруппа основная и 12 детей – подгруппа сравнения. Общее количество проведённых исследований составило 108, среди которых 60 выполнено в основной подгруппе и 48 – в подгруппе сравнения. *Критерии включения в основную подгруппу:* установленный диагноз ВП, подтверждённый с помощью ЭНМГ-исследования. *Критерии невключения в основную подгруппу:* ухудшение течения основного заболевания; рецидив ОЛЛ; наличие другого вида токсичности на момент исследования; отказ от участия в исследовании. *В подгруппу сравнения* включили детей без ВП в соответствии с теми же критериям невключения.

Для решения поставленной задачи проводили сравнительный анализ полученных результатов в каждой сформированной подгруппе при динамическом обследовании пациентов на разных этапах химиотерапевтического лечения, а также сопоставляли данные между подгруппами. На основании определения значимых иммунологических показателей математическим способом установлены «критические» значения их концентрации, отражающие оптимальные диагностические характеристики при ВП у детей с ОЛЛ.

На пятом этапе с целью совершенствования тактики ведения детей с ВП на основании полученных результатов разработали алгоритм диагностики и прогнозирования нейротоксического расстройства, который базировался на клинико-патогенетических закономерностях развития ВП.

На шестом этапе проведена оценка результатов нейрометаболической терапии в остром периоде ВП и способа физической реабилитации, основанного на современной технологии иммерсивной виртуальной реальности, в восстановительном периоде.

Нейрометаболическая терапия проводилась с назначением таких препаратов как пиридоксин, тиоктовая кислота и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота. Дизайн исследования медикаментозной терапии заключался в

проспективном рандомизированном сравнительном исследовании, в котором после верификации диагноза ВП, пациенты распределились на три терапевтические группы случайным образом. Рандомизация и назначение терапии проводились лечащим врачом, оценка и анализ результатов лечения выполнялись исследователем. Первоначально участвовало 102 ребёнка с ВП, из них 4 человека были исключены по причине ухудшения состояния, связанного с течением основного заболевания. В итоге полный курс лечения прошли 98 пациентов. На рисунке 3 представлена потоковая диаграмма включения больных в анализируемую когорту и распределение их по терапевтическим группам.

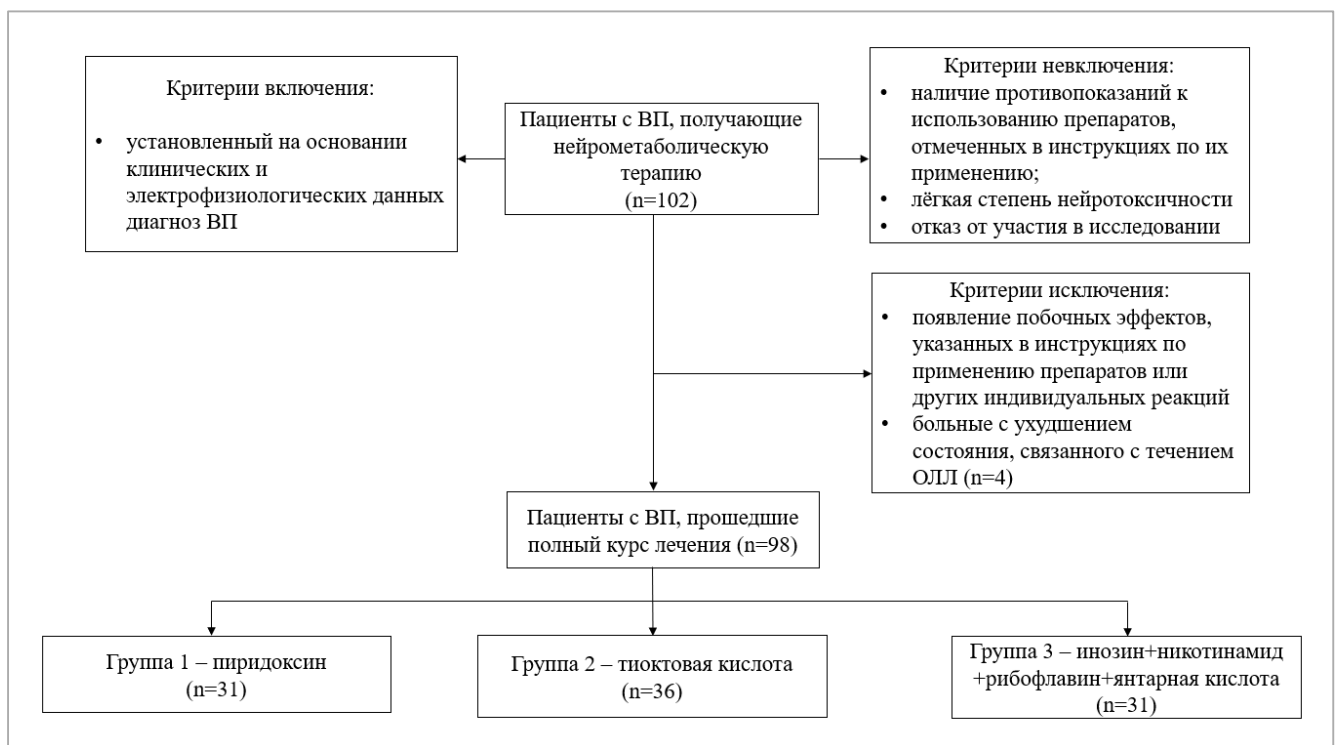


Рисунок 3 – Схема распределения пациентов на шестом этапе исследования при назначении нейрометаболической терапии

Во время медикаментозного лечения проводились контрольные осмотры лечащим врачом в процессе рутинной клинической практики, лабораторно-инструментальные обследования в соответствии с протоколом лечения основного заболевания и оценивалась переносимость препаратов по частоте и характеру нежелательных явлений (НЯ) при их наличии. Основным визитом по этапу исследования было посещение к моменту завершения курса лечения,

продолжительность которого составила 30 дней, когда помимо комплексной оценки неврологического статуса, выполненной исследователем, дополнительно проводилось контрольное ЭНМГ-исследование. Сравнительный анализ полученных результатов в терапевтических группах проводили до и после лечения.

После курса нейрометаболической терапии среди детей с сохраняющимися двигательными нарушениями в нижних конечностях, связанных с ВП, был предложен разработанный способ восстановительного лечения, основанный на современной технологии ВР с полным погружением в трёхмерное пространство (иммерсивная ВР). Дизайн выполнен как интервенционное нерандомизированное контролируемое исследование. Всего участвовало 20 человек, из них 10 детей – основная группа, 10 детей – контрольная группа.

Критерии включения в основную группу:

- возраст пациентов старше 7 лет;
- наличие пареза нижних конечностей.

Критерии невключения в основную группу:

- декомпенсация по основному заболеванию;
- эпилепсия, наличие в анамнезе симптоматических судорог, регистрация субклинической эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме;
- снижение остроты зрения, слуха;
- наличие любых нарушений, затрудняющих взаимодействие с системой (когнитивный дефицит, психические расстройства и др.);
- отказ от участия в исследовании.

Критерии исключения из основной группы:

- ухудшение состояния, связанного с прогрессированием ОЛЛ;
- непереносимость способа с появлением выраженных симуляторных расстройств в системе ВР.

Контрольную группу составили 10 пациентов с нарушением двигательной функции нижних конечностей, связанных с ВП, не получающих вмешательство с помощью заявленного способа. Набор в контрольную группу проводили по

методу «копи-пара», дети были сопоставимы с основной группой по возрасту, полу и основным исходным клиническим показателям (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик в исследуемых группах

Показатель	Основная группа n = 10	Контрольная группа n = 10	p
Возраст, Ме (Q1÷Q3)	9 (7÷10)	9 (7÷11)	0,908
Пол, девочки/мальчики, абс. число	3/7	5/5	0,650
Шкала MRCS нижние конечности (балл), Ме (Q1÷Q3)			
• проксимальный отдел	5 (3÷5)	5 (3÷5)	0,888
• дистальный отдел	3 (3÷4)	3 (3÷4)	0,744
Шкала NIS-LL (балл), Ме (Q1÷Q3)	13 (7÷18)	10 (9÷16)	0,789
Шкала равновесия Берга (балл), Ме (Q1÷Q3)	45 (41÷52)	45 (41÷53)	0,677
Тест ФКХ (уровень), Ме (Q1÷Q3)	4 (2÷5)	4 (2÷4)	0,455
Тест ходьбы с регистрацией времени (м/с), Ме (Q1÷Q3)	0,80 (0,12÷0,91)	0,87 (0,09÷1,01)	0,571

Примечание: p – при сравнении показателей в основной и контрольной группах; ФКХ – функциональная категория ходьбы; м/с – метры в секунду.

Контрольным визитом считалось посещение через 15 дней к моменту завершения реабилитационной терапии в основной группе. Конечный исход исследования определяли с помощью комплексной оценки неврологического статуса по шкалам MRCS, NIS-LL, Берга, тестам «Функциональная категория ходьбы» и «Тест ходьбы с регистрацией времени» с последующим сравнительным анализом показателей в обеих группах. В основной группе дополнительный исход исследования фиксировали в конце каждой тренировки для выявления НЯ посредством опросника Simulator Sickness Questionnaire «Симуляторные расстройства».

2.2 Методы исследования и лечения

2.2.1 Библиографический метод

Библиографический метод применяли при составлении литературного обзора для раскрытия всех аспектов исследуемой проблемы. С помощью метода проведена оценка актуальности выбранной темы, определены основные направления настоящего исследования, выполнена интерпретация полученных результатов путём их сравнения и сопоставления с имеющимися литературными данными для выделения общих тенденций или различий. Подбор библиографических источников осуществлялся с использованием поисковой системы по биомедицинским исследованиям PubMed в базах данных Medline, NCBI, SpringerLink; Российской научной электронной библиотеки CyberLeninka; научной электронной библиотеки диссертаций и авторефератов disserCat. Всего проанализировано 395 единиц информации, из них 97 отечественных и 298 зарубежных авторов.

2.2.2 Аналитический метод

Аналитический метод использовали на всех этапах исследования, посредством которого проанализированы базы данных пациентов с ОЛЛ, составленных на основании материалов, полученных из медицинских карт стационарного больного, амбулаторных карт, а также полученных в процессе исследования результатов. С помощью метода проведён сравнительный анализ данных, что позволило установить основные закономерности, разработать алгоритмы ведения детей с ВП, сформулировать выводы диссертационной работы.

2.2.3 Клинические методы

Общепринятой шкалой для оценки степени токсичности химиотерапевтических препаратов является шкала «Общие критерии

терминологии нежелательных явлений» Национального института рака США Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версия 5.0 от 2017 г. (Приложение А) [161].

Клиническое обследование пациентов заключалось в сборе жалоб, анамнеза, объективном осмотре с комплексной оценкой неврологического статуса по общепринятой методике с применением валидизированных шкал, опросников и тестов [5, 24, 49, 50].

Оценку возрастных периодов детей проводили, согласно принятой классификации по Мазурину А.В., Воронцову И.М., 2009, соответственно с которой выделяют следующие возрастные периоды: период раннего детства – от 1 года до 2 лет 11 месяцев 29 дней; дошкольный период – с 3 до 6 лет 11 месяцев 29 дней; школьный период – с 7 до 17 лет 11 месяцев 29 дней [15].

При исследовании двигательной сферы использовали стандартные методики для оценки мышечной силы, мышечного тонуса, активных и пассивных движений, сухожильных рефлексов. Силу мышц измеряли в баллах в соответствии с одной из распространенных шкал, предложенной Комитетом медицинских исследований (Приложение Б), которая первоначально применялась для пациентов с поражением периферических нервов с целью определения минимальных признаков нарушения иннервации мышц [113]. Для уточнения функциональной мобильности пациентов особое внимание уделяли оценке ходьбы, отмечали особенности походки. В целях выявления потребности больного в помощи посторонних лиц при ходьбе применяли один из простых и доступных тестов «Функциональные категории ходьбы» (Приложение Б) [158, 160]. Двигательную активность дополнительно изучали с помощью теста ходьбы с регистрацией времени и шкалы равновесия Берга, эффективность которой отмечена специалистами разных стран, а её русскоязычная версия прошла процесс валидации и используется на территории Российской Федерации [8, 178, 249, 330]. У категории детей, получающих способ восстановительного лечения с помощью иммерсивной ВР, для оценки негативных ощущений, которые могут возникнуть при взаимодействии с визуальными симуляторами в конце каждого

сеанса проводили тестирование по опроснику «Симуляторные расстройства» Simulator Sickness Questionnaire (SSQ) (Приложение В). В настоящее время он является самым валидным для определения симуляторного расстройства и выраженности иллюзии движения собственного тела (векции), а также имеет русскоязычную версию [48, 318].

Для диагностики вегетативных изменений применяли опросник, предложенный Вейном А.М. в 1998 г., который содержит 11 вопросов и позволяет определить наличие вегетативной дисфункции [10]. Опросник представлен в приложении Г.

При изучении периферической чувствительности проводили оценку с помощью стандартных методик исследования различных видов чувствительности (тактильной, температурной, болевой, вибрационной, мышечно-суставного чувства) с выполнением таких надлежащих условий как комфортная температура в помещении, спокойное состояние ребёнка в положении лёжа на спине. Задания предлагались в доступной форме с предварительной демонстрацией и последующим их выполнением с закрытыми глазами.

С целью исследования тактильной чувствительности пациентов использовали монофиламент вес 10 г (SMI AG, Бельгия). Тактильную стимуляцию прибором осуществляли в точках на подошвенной, тыльной поверхности стопы и ладонной, тыльной поверхности кисти. Прикосновение проводили трижды и, если ребёнок не ощущал двух прикосновений, тактильную чувствительность считали нарушенной. Температурную чувствительность оценивали с помощью неврологического молоточка, чередуя прикладывание к тыльным поверхностям стоп и кистей отделов инструмента, состоящих из металла и пластика. Температурную чувствительность расценивали как нарушенную, если пациент не определял разницу температур в исследуемых зонах. Оценка болевой чувствительности проводили нанесением раздражения неврологической безопасной иглой в симметричных точках правой и левой сторон тела от проксимальных отделов конечностей к дистальным. Нарушение болевой

чувствительности трактовали в том случае, если пациент не чувствовал болезненности при нанесении уколов иглой.

Восприятие ощущения вибрации оценивали с помощью градуированного неврологического камертона Rydel-Seiffer (Rudolf Riestler, Германия), имеющего частоту 128 Гц. При исследовании вибрирующий камертон прикладывали основанием рукоятки в области костных выступов на дистальные фаланги больших пальцев стоп (поверхностный малоберцовый нерв; L5), латеральной лодыжке (икроножный нерв; S1) и дистальные фаланги больших пальцев (лучевой нерв; C6), средних пальцев (срединный нерв; C7) и мизинцев (локтевой нерв; C8) кистей с последующим определением, есть ли у пациента ощущение вибрации. В момент, когда ребёнок переставал ощущать вибрацию, фиксировалось значение на шкале камертона, которое считали порогом вибрационной чувствительности (ПВЧ) и выражали в условных единицах (УЕ). В норме ПВЧ составляет 7 УЕ и выше, показатели шкалы камертона при снижении вибрационной чувствительности составляют 6 УЕ и менее.

Мышечно-суставное чувство проверяли в концевых фалангах больших пальцев стоп и кистей, а также в дистальных фалангах средних пальцев и мизинцев кистей. Пациенту предварительно объясняли, какие пассивные движения будут производиться и как их называть, после чего ребёнок без контроля зрением должен был определить направление движения исследуемого пальца (вверх или вниз). Здоровый человек способен различить перемещение в суставе под углом 1–2°.

Количественную оценку неврологических расстройств, связанных с поражением периферических нервов, проводили с помощью шкалы «Балл невропатических нарушений» Neuropathy Impairment Score (NIS). Шкала представляет собой неврологическое обследование с анализом двигательной, чувствительной и рефлекторной сфер [37, 135, 182]. В связи с тем, что у больных при ВП по клиническим симптомам верхние и нижние конечности поражались в разной степени со значительным преобладанием последних для исключения снижения валидности и чувствительности шкалы применяли модифицированную

шкалу NIS «Балл невропатических нарушений – нижние конечности» Neuropathy Impairment Score – Low Limbs (NIS-LL), в которой включены только показатели для нижних конечностей [37, 135]. Несмотря на то, что шкала не апробирована в детской практике, она широко используется при первичном осмотре пациентов с полиневропатией и позволяет количественно оценить динамику неврологического дефицита. В приложении Д представлена шкала NIS-LL с критериями балльной оценки.

Для диагностики невропатической боли использовали опросник Douleur Neuropathic 4 Questions (DN4), разработанный Bouhassira D., et al. в 2005 году. Обоснованность использования его в работе связана с высоким уровнем чувствительности и специфичности (82,9% и 89,9% соответственно), что позволяет применять метод в качестве скрининга [163]. Опросник состоит из 4-х вопросов и 10-ти критериев невропатической боли. Если сумма полученных баллов составляет 4 и более, это свидетельствует о том, что боль у пациента является невропатической или имеется невропатический компонент (Приложение Е).

С целью оценки интенсивности боли применяли методику «Лицевая шкала боли» (Faces Pain Scale, D. Bieri et al., 1990), предназначенную для детей в возрасте от 3-х лет и старше. Шкала содержит шесть картинок, каждая из которых имеет цифровой показатель в диапазоне от 0 до 10 баллов, где 0 баллов – боль отсутствует, 10 баллов – нестерпимая боль [340]. Для измерения степени выраженности болевого синдрома, ребёнок выбирал одно из изображённых лиц, соответствующих его представлению об имеющейся у него боли.

В целом, необходимо отметить некоторые ограничения при клиническом неврологическом осмотре пациентов детского возраста, связанные с тем, что большинство методов, основанных на субъективных симптомах пациентов, не апробированы в педиатрической популяции. В связи с тем, что дети с 3-х до 6-ти лет не могут интерпретировать свои ощущения, чётко понимать и выполнять инструкции, поэтому детальное исследование периферической чувствительности проводили у пациентов в возрасте 7 лет и старше. С учётом того, что системы скрининговой оценки невропатической боли (шкалы и опросники) основаны на

описательных определениях [27, 296, 346], которые плохо дифференцируются детьми дошкольного возраста, при появлении болевого синдрома опросник DN4 для диагностики вида боли не применялся. Однако появление боли в течение 7 дней (длительность лечебного цикла) после введения винкристина, расценивали как боль невропатического происхождения при исключении других причин болевого синдрома.

2.2.4 Лабораторно-инструментальные методы

Диагностический комплекс пациентов, который учитывался и анализировался в работе, включал следующие методы:

1. Биохимические исследование крови проводили на основании протокола лечения ОЛЛ. В работе учитывали первичный результат, который отражает значения показателей до назначения химиотерапии и данные при завершении индукционного этапа лечения.

2. Молекулярно-генетическое исследование заключалось в генотипировании однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* проведенное однократно;

3. Иммунохимическое исследование с определением цитокинов плазмы крови и ликвора выполняли в периоды, зависящие от этапов назначения химиотерапии.

4. Инструментальные методы. Основное значение придавалось ЭНМГ-исследованию, которое выполняли до назначения химиотерапии, в последующем проведение данной методики осуществляли в зависимости от наличия неврологических симптомов ВП с контрольным исследованием на этапах лечения.

В таблице 7 представлен объем выполненных и анализируемых в работе лабораторно-инструментальных исследований на разных этапах химиотерапии.

Таблица 7 – Данные по количеству исследований и единиц информации на разных этапах химиотерапии

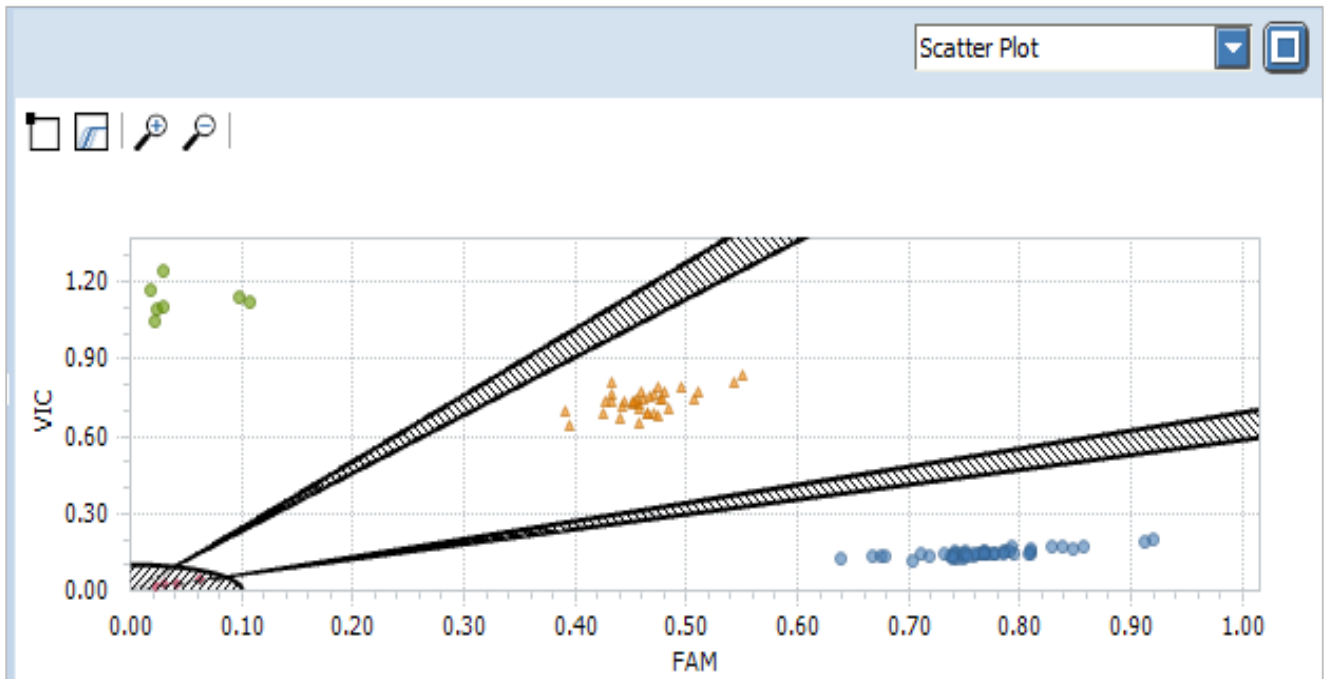
Исследование	Этап химиотерапии				
	Исходно	И	К	П	ВСЕГО
	n= количество исследований/единицы информации (абсолютное число)				
Биохимический анализ крови (10 параметров)	131/ 1310	131/ 1310	-	-	262/ 2620
Молекулярно-генетическое исследование: генотипирование однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене <i>CEP72</i>)	-	199/199	-	-	199/199
Иммунохимическое исследование: определение цитокинов в плазме крови (по 45 параметрам) (по 11 параметрам)	27/1215 -	27/1215 -	- 27/297	- 27/297	54/2430 54/594
Иммунохимическое исследование: определение цитокинов в ликворе (по 45 параметрам)	27/1215	27/1215	-	-	54/2430
ЭНМГ-исследование (26 показателей)	32/832	87/2626	52/1352	61/1586	232/6396
ОБЩЕЕ ЧИСЛО					855/14 669

Примечание: И – индукционный этап, К – консолидирующий этап, П – поддерживающий этап.

В клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «ОДКБ» проводили биохимический анализ крови и в исследовании проанализировали 10 параметров, которые определяли с помощью унифицированных кинетических методов, основанных на рекомендациях Международной федерации по клинической химии и лабораторной медицине (IFCC) на биохимическом автоматическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США). Полученные результаты оценивали и сравнивали с региональными возрастными нормативными значениями, референтными интервалами.

В лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патофизиологии ГАУЗ СО «ОДКБ» осуществляли весь спектр специфических

исследований, направленных на диагностику ОЛЛ по стандартным методикам в соответствии с инструкциями производителей оборудования. Всем пациентам дополнительно выполняли генотипирование однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с последующей оценкой методом аллельной дискриминации. Пример приведен на рисунке 4.



Красным цветом выделены 4 негативных контроля, зеленым — гомозиготные образцы по наличию аллели риска (Т;Т), синим цветом — гомозиготные образцы, несущие только основную аллель (С;С), оранжевым цветом — гетерозиготные образцы (С;Т).

Рисунок 4 – Пример генотипирования методом аллельной дискриминации 92-х образцов и 4-х негативных контрольных образцов для выявления однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в промоторной области гена *CEP72*

В отделе общей патологии и гистологической лаборатории центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России проводили иммунохимическое исследование с оценкой биологических маркеров цитокинового профиля в плазме крови и ликворе. Определялся следующий спектр параметров:

1. Интерлейкины – провоспалительные: интерлейкин-1 альфа (IL-1 α), интерлейкин-1 бета (IL-1 β), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-6 (IL-6),

интерлейкин-9 (IL-9), интерлейкин-12 (IL-12), интерлейкин-15 (IL-15), интерлейкин-17A (IL-17A), интерлейкин-18 (IL-18), интерлейкин-21 (IL-21), интерлейкин-23 (IL-23), интерлейкин-31 (IL-31), и противовоспалительные: интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA), интерлейкин-27 (IL-27).

2. Хемокины – CCL2 (моноцитарный хемотаксический белок, MCP-1), CCL3 (макрофагальный воспалительный белок-1 альфа, MIP-1 α), CCL4 (макрофагальный воспалительный белок-1 бета, MIP-1 β), CCL5 (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, RANTES), CCL11 (эотаксин, эозинофильный хемотаксический белок, Eotaxin), CXCL1 (хемокин, GRO α), CXCL8 (интерлейкин-8, IL-8), CXCL10 (индуцибельный белок-10, IP-10), CXCL12 (фактор стромальных клеток-1 альфа, SDF-1 α).

3. Факторы роста – фактор роста нервов бета (NGF- β), нейротрофический фактор мозга (BDNF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов 2 (FGF-2), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор ингибирования лейкозных клеток (LIF), тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB), плацентарный фактор роста (PIGF), фактор стволовых клеток (SCF), васкулоэндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), васкулоэндотелиальный D (VEGF-D), лимфопоэтический фактор роста (интерлейкин-7, IL-7), трансформирующий фактор роста (интерлейкин-13, IL-13), Т-клеточный индуцированный фактор (интерлейкин-22, IL-22).

4. Факторы некроза опухоли – фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), фактор некроза опухоли бета (TNF- β).

5. Колонiestимулирующий фактор – колонiestимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), эозинофильный колонiestимулирующий фактор (интерлейкин-5, IL-5).

6. Интерфероны – интерферон альфа (IFN- α), интерферон гамма (IFN- γ).

Методику определения концентрации цитокинов плазмы крови и ликвора пациентов проводили с помощью мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) с

использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine/ и ProcartaPlex Simplex Human Growth Factor (Invitrogen, США) согласно протоколу производителя.

Известно, что ведущим инструментальным методом диагностики периферической полиневропатии является электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование, которое позволяет уточнить локализацию, тип, характер и степень поражения периферических нервов [55, 67, 77, 94]. Стимуляционную ЭНМГ выполняли в отделе функциональной диагностики ГАУЗ СО «ОДКБ» на компьютерном электронейромиографе Нейро-МВП-4 (Нейрософт, Россия) по общепринятой методике и стандартному протоколу [55]. Для объективизации поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов определяли следующие параметры: амплитуду моторного ответа (М-ответ), амплитуду потенциала действия сенсорного ответа (S-ответ) и скорость распространения возбуждения (СРВ). Протокол исследования включал оценку моторных волокон большеберцового и глубокого малоберцового нервов, сенсорных волокон поверхностного малоберцового и икроножного нервов. Сравнительный анализ полученных данных исследуемой группы пациентов проводился с общепринятыми нормативными значениями. В таблице 8 представлены соответствующие нормы по основным показателям электронейромиографии.

Таблица 8 – Нормативные значения параметров ЭНМГ-исследования [77]

Показатель	Большеберцовый нерв	Глубокий малоберцовый нерв	Поверхностный малоберцовый нерв	Икроножный нерв
Амплитуда ответа, мВ/мкВ	>3,0	>3,0	5 – 30	5 – 30
СРВ, м/с	>40	>40	>40	>40

Примечание: мВ (милливольт) – единица измерения амплитуды М-ответа, мкВ (микровольт мВ) – единица измерения потенциала действия S-ответа, м/с (метры в секунду) – единица измерения скорости распространения возбуждения (СРВ)

2.2.5 Методы лечения

Всем пациентам терапию основного заболевания проводили по протоколу лечения ОЛЛ Москва-Берлин 2015, Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2015 (ALL-MB 2015) [115]. Протокол предусматривает стратификацию больных на терапевтические группы. При этом в каждой из них выделяют несколько подгрупп принимая во внимание риск (стандартный, промежуточный и высокий). Среди критериев, которые учитывают при стратификации на подгруппы выделяют инициальный лейкоцитоз, наличие транслокации 12;21, статус ЦНС, возраст, размер селезенки при рутинной пальпации. Протокол включает такие базовые препараты как дексаметазон, винкристин, метотрексат, цитарабин, аспарагиназа, даунорубицин, 6-меркаптопурин. Основными этапами терапии больных в каждой терапевтической группе являются индукционный (индукция ремиссии), консолидирующий (консолидация ремиссии) и поддерживающий (поддерживающая терапия).

В таблице 9 представлен режим назначения винкристина с указанием сроков введения препарата. Необходимо обратить внимание на то, что в период индукции ремиссии препарат назначается многократно в течение короткого временного интервала в отличие от других этапов лечения.

Таблица 9 – Режим назначения винкристина по протоколу ALL-MB 2015 [30]

Этап химиотерапии	Сроки введения винкристина		
Индукционный (дни)	8, 15, 22, 29, 36*		
Консолидирующий (дни)	Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3
	85* и 92	141 и 148	197 и 204
Поддерживающий (дни/неделя)	252/36 и 259/37; 308/44 и 315/45; 364/52 и 371/53; 420*/60 и 427/61; 476/68 и 483/69; 532/76 и 539/77; 588/84 и 595/85; 644/92 и 651*/93		

Примечание: * – точки основных контрольных визитов.

Всем пациентам с клиническими проявлениями ВП проводилась нейрометаболическая терапия с назначением таких препаратов как пиридоксин (МНН: пиридоксин, регистрационный номер П N 0154/01-100120, ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь); тиоктовая кислота (МНН: тиоктовая кислота, регистрационный номер ЛП – 006129, ООО «Аль Тро», Россия) и препарат «цитофлавин» (МНН: инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, регистрационный номер Р N 003135/01, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия). Выбор препаратов был основан на принципах их фармакологического действия. Режим дозирования определялся исходя из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и опыта лечения больных детского возраста по данным современной отечественной литературы [2, 13, 51, 74]. Допустимость назначения лекарственных средств у детей была одобрена врачебной комиссией ГАУЗ СО «ОДКБ» по назначению лекарственных препаратов «off-label» и локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «ОДКБ».

Пиридоксин назначали в виде раствора для инъекций с внутривенным введением в дозе 1 мг/кг/сутки. Раствор тиоктовой кислоты вводили внутривенно капельно в течение не менее 30 минут из расчёта 10 – 15 мг/кг/сутки, но не более 600 мг в день. Перед применением содержимое ампулы разводили в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту использовали в дозе 0,5 мл/кг/сутки, максимальная доза составляла не более 10 мл. Рассчитанное количество препарата разводили в 100 – 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно с помощью инфузионного насоса со скоростью от 1 до 4 мл/ч. Продолжительность курса нейрометаболической терапии составила 30 дней.

Детям с ВП в восстановительном периоде проводили реабилитацию с помощью виртуальной технологии. Следует отметить, что метод восстановительного лечения с включением ВР утверждён постановлением Правительства РФ 10.12.2018 г. № 1506 (ред. 12.04.2019 г.) [56]. В качестве иммерсивной установки мы выбрали систему, которая воспроизводит

искусственную среду с элементами управления и стимуляцией таких сенсорных модальностей как зрительные, слуховые, проприоцептивные. Основные элементы системы включали гарнитуру виртуальной реальности шлем (HTC Vive Pro, Китай) со встроенным гироскопом, акселерометром, процессором и два контроллера. Персональный компьютер (ноутбук) применяли для запуска приложений VR, наблюдения за действиями пациента в условиях виртуального пространства и их коррекции врачом в случае необходимости. Для предотвращения падения ребёнка во время игры использовали поддерживающий пояс (Vazmed, Россия). Площадь игровой зоны составляла более 1 м² в соответствии с рекомендациями производителя установки.

Выбор видеоигр был основан на таких характеристиках, как психологическая безопасность виртуального мира, без возрастных ограничений. Сюжеты игр с предъявлением стимулов, которые вызывают поведенческие реакции участника с необходимостью выполнения простых движений конечностями, головой и туловищем в разных плоскостях и осях. Сценарии были связаны с выполнением повседневных дел из привычной жизни, имели весёлый и развлекательный характер с соревновательным компонентом. Ребёнку предлагали серию игр с выполнением заданий, направленных на захват и манипуляцию предметами, координацию движений руками и ногами, равновесие, приседание и ходьбу. Следует отметить персонализированный подход способа, который позволяет индивидуально подбирать программы восстановительного лечения с набором видеоигр в зависимости от функциональной возможности пациента, его интереса и предпочтений. В целом, курс восстановительного лечения был реализован в течение двух недель за это время с пациентом проводили 6 сеансов (по 3 тренировки в неделю с повторением через день, продолжительность одного сеанса составляла 30 минут).

2.2.6 Методы статистического анализа

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ Jamovi (версия 2.3.18) и MedCalc (версия 20.113). Для обработки результатов использовали стандартные статистические методы в зависимости от типов данных. Количественные показатели проверяли на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро-Уилка (при $n \leq 50$) и Колмогорова – Смирнова (при $n \geq 50$). Поскольку большая часть переменных, включенных в работу, не имели нормального распределения, а также учитывая особенности некоторых шкал измерения и малочисленность отдельных исследуемых выборок, поэтому в дальнейшем применяли непараметрическую статистику. При этом описание количественных признаков представляли в виде медианы (Me) и границ межквартильного интервала ($Q1 \div Q3$). При сравнении количественных показателей в независимых группах использовали критерий Манна-Уитни (для 2-х групп) и Краскела-Уоллиса (для ≥ 3 групп), в зависимых группах применяли критерий Вилкоксона. Качественные показатели описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах). Сравнение качественных параметров проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона (при необходимости с поправкой Йейтса), точного критерия Фишера и критерия Мак-Нимара. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Оценку связей между качественными признаками проводили с помощью показателей ассоциации – отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с расчётом их 95% доверительных интервалов (ДИ). С целью определения взаимосвязи двух количественных переменных использовали непараметрические коэффициенты корреляции Спирмена (ρ) и Кенделла (τ). Тесноту связи оценивали с помощью шкалы Чеддока. При построении тепловых карт применяли библиотеку визуализации данных Seaborn на языке программирования Python.

Оценку клинической информативности изучаемых показателей проводили с помощью расчёта основных диагностических характеристик: диагностическая

чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), диагностическая эффективность (ДЭ), прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов [20]. С целью объективной оценки диагностической эффективности лабораторных показателей использовали метод ROC-анализа (Receiver operating characteristic), заключающийся в построении графического изображения (ROC-кривой), демонстрирующего зависимость количества, верно, классифицированных положительных результатов, от количества неверно классифицированных отрицательных результатов при варьировании порога отсечения (cut-off value) с определением теста наилучшей прогностической силы [23, 62]. Эффективность теста оценивали с помощью интегрального показателя AUC (Area Under Curve), который определяется площадью под ROC-кривой. В соответствии с экспертной шкалой, если AUC составляет 0,5 – 0,7 качество теста имеет низкую точность; если 0,7 – 0,9 – умеренную точность и 0,9 – 1,0 – высокую точность [216, 326].

ГЛАВА 3 ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО- ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

3.1 Общая характеристика исследуемой группы детей

В исследование были включены 200 детей с впервые установленным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в возрасте от 3-х до 17-ти лет, медиана которого составила 5 (3÷9) лет, что соответствует возрасту дебюта заболевания. Среди пациентов преобладали дети дошкольного возраста 122 (61,0%). По полу пациенты разделились следующим образом: 105 мальчиков (52,5%) и 95 девочек (47,5%). Возраст в группе мальчиков и девочек не отличался и составил 5 (3÷9) лет и 6 (3÷9) лет, соответственно. При сравнительном анализе полученных данных о количестве детей в каждой возрастной группе в зависимости от пола, число мальчиков и девочек в группах дошкольного и школьного возраста было практически одинаково. Сведения о распределении пациентов по возрасту и полу представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Возрастной период	Дошкольный период (от 3 до 6 лет) n=122		Школьный период (от 7 до 17 лет) n=78		p
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	
Абс.число (%)	69 (56,6%)	53 (43,4%)	36 (46,2%)	42 (53,8%)	0,197

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между мальчиками и девочками в разных возрастных группах.

Возраст дебюта заболевания является значимым фактором риска и пик заболеваемости приходится на дошкольный период [133]. В нашей группе пациентов отмечена аналогичная направленность и количество детей в возрастной группе до 6-ти лет составило 122 ребёнка (61,0%). Среди этой категории

распределение больных было следующим: 3 года – 54,1% (n=66); 4 года – 19,7% (n=24); 5 лет – 13,9% (n=17) и 6 лет – 12,3% (n=15) человек.

По результатам иммунологического исследования наибольшую долю в группе составили пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников (В-клеточный или В-линейный вариант, В-ОЛЛ) – 184 ребёнка (92,0%), которые в зависимости от стадии дифференцировки лимфоцитов разделились на подтипы: I – 3,3% (n=6); II – 88,6% (n=163); III – 8,1% (n=15). Т-клеточный ОЛЛ (Т-линейный вариант, Т-ОЛЛ) выявлен у 8,0% (n=16) детей.

Следующей основополагающей характеристикой ОЛЛ является способность опухолевых клеток инфильтрировать мозговые оболочки, поэтому определение первичного статуса ЦНС относится к важным критериям. В соответствии с протоколом лечения на основании цитологического анализа ликвора при первичной нетравматичной люмбальной пункции, пациенты подразделяются на три подгруппы: статус ЦНС-1 – цитоз <10 клеток в 1 мкл и отсутствие бластных клеток; статус ЦНС-2 – цитоз <10 клеток в 1 мкл и наличие бластных клеток после цитоцентрифугирования и статус ЦНС-3 – плеоцитоз >10 клеток в 1 мкл и наличие бластных клеток после цитоцентрифугирования. При этом только пациенты со статусом ЦНС-3 рассматриваются как пациенты с инициальным поражением ЦНС [115]. По первичному статусу ЦНС пациенты изучаемой группы детей ранжировались следующим образом: статус ЦНС-1 – 87,0% (n=174); статус ЦНС-2 – 9,5% (n=19) и статус ЦНС-3 – 3,5% (n=7). Следовательно, в большинстве случаев преобладали пациенты без первичного поражения ЦНС, а частота инициального поражения составила 3,5%. В литературе имеются данные о том, что инициальное поражение ЦНС встречается у 5% больных достигая 25% в категории пациентов высокого риска, к которой относятся дети первого года жизни, больные с Т-клеточным иммунофенотипом и гиперлейкоцитозом [101, 107, 142, 143]. Вероятно, на частоту встречаемости больных, имеющих статус ЦНС-3, в нашей группе повлияло невключение в исследование детей раннего возраста.

По международному протоколу ALL-MB 2015 на основании принятых критериев стратификация пациентов производится на терапевтические группы, которые соотносятся с определёнными группами риска. Выделяют группу стандартного риска, промежуточного и высокого риска. Распределение детей, участвовавших в исследовании, по группам риска было таким: 32,5% (n=65) определено в группу стандартного риска, 59,0% (n=118) отнесены к группе промежуточного риска и 8,5% (n=17) попали в группу высокого риска.

По протоколу лечение в каждой терапевтической группе проводится по стандартным схемам с применением арсенала химиотерапевтических препаратов, включая алкалоид растительного происхождения барвинка – винкристин. Следует подчеркнуть, что в целом общий принцип назначения препарата, кратность, путь введения, расчёт дозы аналогичны в каждой терапевтической группе [115]. Одним из значимых побочных эффектов винкрестина является полиневропатия [68, 210, 354]. По результатам нашего исследования винкрестиновая полиневропатия (ВП) регистрировалось у 81,0% (n=162) детей и у каждого пятого ребёнка 19,0% (n=38) за период лечения не отмечалось клинических признаков полиневропатии.

У 87,6% (n=142) больных ВП дебютировала на индукционном этапе химиотерапии. При этом появление симптомов отмечено на 16 (11÷21) день и самая ранняя манифестация наблюдалась на 8 день лечения, то есть на следующий день после первого введения препарата, а день наиболее позднего дебюта был 41. Необходимо обратить внимание на то, что ВП у 45,7% (n=65) детей манифестировала во время первого лечебного цикла, у 30,3% (n=43) – на втором цикле, у 12,0% (n=17) – на третьем, у 9,2% (n=13) – на четвёртом и у 2,8% (n=4) – на пятом цикле химиотерапии. Обращает на себя внимание появление неврологических симптомов в ранние сроки на первом и втором циклах химиотерапии у 76,0% (n=108), а также отсутствие дозозависимости, которая является типичной характеристикой ВП. В научной литературе мало информации о раннем начале полиневропатии, вызванной винкрестином. Полученные результаты нашего исследования подтверждают факт раннего дебюта, не связанного с кумулятивной дозой препарата и количеством циклов лечения.

Дополнительно мы проанализировали связь между возрастом детей и временем развития ВП на индукционном этапе лечения коэффициент корреляции составил $r=0,022$ и статистически значимо не отличался ($p=0,794$). Соответственно в детской популяции взаимосвязи между возрастом ребёнка и сроком манифестации нейротоксического осложнения нами не выявлено.

В 10,5% случаев ($n=17$) первые признаки полиневропатии развивались в период консолидации на 91 (56÷98) день. При этом наиболее ранний дебют зарегистрирован на 47 день, а 154 день консолидирующего этапа терапии был самым поздним днём появления симптомов полиневропатии. У трёх человек клинические проявления ВП возникли на этапе поддерживающей терапии с развитием симптомов на 47 неделе (329 день), 54 неделе (378 день) и 70 неделе (490 день) соответственно.

В целом, анализ времени дебюта ВП показал, что значимым периодом её формирования, является индукционный этап химиотерапии, что вероятно, связано с его высокой интенсивностью, включением многократных лечебных циклов, определяющих кратность введения винкристина. Причём у большинства детей полиневропатия возникала в период после первых двух введений препарата. Взаимосвязи между возрастом пациентов и частотой раннего дебюта ВП нами не выявлено.

При оценке общей клинической картины ВП у детей изучаемой группы отмечено наличие сочетания сенсорных, моторных и вегетативных расстройств или изолированных нарушений. Сведения, представленные в таблице 11, демонстрируют преобладание полиневропатии с сочетанием симптомов, которая зарегистрирована у 61,1% ($n=99$) детей. При этом среди них в большинстве случаев 79,8% ($n=79$) отмечалась двойная комбинация клинических проявлений, а 20,2% ($n=20$) пациентов имели комплекс сенсорной, моторной и вегетативной дисфункций. Изолированный характер полиневропатии с регистрацией одного неврологического нарушения выявлен у 38,9% ($n=63$) детей. В целом при анализе распространённости неврологических проявлений в зависимости от спектра дисфункций доминировали сенсорные нарушения, встречающиеся с частотой

72,8% (n=118), моторные расстройства наблюдались у 54,4% (n=93) детей и в 43,2% (n=70) случаев отмечались вегетативные симптомы.

Таблица 11 – Общая клиническая характеристика ВП у детей исследуемой группы

Характер неврологических нарушений	Общее количество пациентов n=162		
	n	% по отношению к количеству в группе	% по отношению к общему количеству больных
Сочетанный:	99	-	61,1
сенсорные и моторные	40	40,4	24,7
сенсорные и вегетативные	24	24,2	14,8
моторные и вегетативные	15	15,2	9,3
сенсорные, моторные и вегетативные	20	20,2	12,3
Изолированный:	63	-	38,9
сенсорные	34	54,0	21,0
моторные	18	28,6	11,1
вегетативные	11	17,4	6,8

Для оценки токсичности винкристина использовалась шкала «Общие критерии терминологии нежелательных явлений» Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ), в которой детально представлены основные виды побочных эффектов препаратов с ранжированием их по степени токсичности [161]. По результатам исследования выявлено, что у детей изучаемой группы превалировала полиневропатия, соответствующая 2-й степени токсичности 63,9% (n=102), у каждого третьего ребёнка развивалась полиневропатия 3-й степени 31,5% (n=51), полиневропатия 1-й степени наблюдалась у 5,5% (n=9) детей. Полиневропатия 4-й и 5-й степени, приводящая к опасным для жизни проявлениями или летальному исходу у пациентов нашей группы не встречалась. Соответственно, полученные сведения о степени винкристиновой нейротоксичности по шкале СТСАЕ в нашем исследовании свидетельствуют о преобладании больных, имеющих 2-ю степень токсичности и наличием 3-й степени токсичности у каждого третьего пациента.

При катемнестическом наблюдении пациентов, общая продолжительность которого составила 574,0 (504,0÷695,0) дней в процессе изучения длительности клинических проявлений ВП у исследуемых пациентов установлено, что в 95,1% (n=154) случаев симптомы регрессировали и их продолжительность составила 20 (14÷30) дней. У 4,9% (n=8) детей впервые возникшие неврологические нарушения сохранялись в течение всего периода наблюдения, из них 2 человека выбыли из исследования в связи с летальным исходом по основному заболеванию, продолжительность их мониторинга составила 261 дней (9 мес.) и 364 дней (12 мес.) соответственно. В последующем на этапе продолжения химиотерапии у 48,1% (n=78) человек эпизоды ВП повторялись, из них у 5,1% (n=4) детей повторный эпизод способствовал формированию необратимых неврологических нарушений.

Таким образом, анализ общих данных исследуемой группы показал, что клиническая картина ВП характеризовалась ранним дебютом, сочетанием неврологических симптомов с превалированием сенсорных и моторных нарушений. В большинстве случаев регистрировались неврологические признаки, соответствующие 2-й степени токсичности по шкале СТСАЕ и имеющие обратимый характер. Важно подчеркнуть, что практически у половины детей эпизоды ВП повторялись на этапе продолжения химиотерапии. Обращает на себя внимание категория больных с необратимыми неврологическими нарушениями, являющиеся следствием как первого события полиневропатии, так и повторных эпизодов, возникающих во время специфического лечения.

3.2 Факторы риска винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом

С целью получения подробного представления о возможных факторах риска ВП нами проведен сравнительный анализ анамнестических и клинических данных у 131-го ребёнка проспективной группы. В процессе наблюдения на протяжении химиотерапии у 81,0% (n=106) пациентов сформировалась полиневропатия (подгруппа 1, ВП «+») и у 19,0% (n=25) детей клинических симптомов поражения

периферической нервной системы не было выявлено (подгруппа 2, ВП «←»). При сравнении подгрупп по полу отмечено, что частота встречаемости мальчиков и девочек была практически одинаковой в каждой подгруппе и статистически значимо не отличалась (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение пациентов по полу в исследуемых подгруппах детей

Пол	Подгруппа 1 ВП «+» n=106		Подгруппа 2 ВП «←» n=25		p
	n	%	n	%	
Мальчики	52	49,0	11	44,0	0,817
Девочки	54	51,0	14	56,0	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между подгруппами.

Анализ возраста в каждой подгруппе показал, что возрастная медиана у детей в подгруппе 1 составила 6 (3÷8) лет, а в подгруппе 2 – медиана 5 (3÷7) лет и существенно не отличался в обеих подгруппах (p=0,680). В итоге по результатам нашего исследования значимой взаимосвязи между половозрастными характеристиками пациентов и манифестацией ВП не было отмечено.

В процессе исследования проанализирован анамнез жизни детей изучаемых подгрупп с уточнением акушерского анамнеза женщины, течения настоящей беременности, родов и неонатального периода ребёнка, неврологического и соматического анамнеза. Как следует из приведенной таблицы 13, перинатальный период детей в исследуемых подгруппах был отягощён в каждом третьем случае и у женщин имелись данные о неблагополучном акушерском анамнезе 38,2% (n=50), по течению настоящей беременности у 30,5% (n=40) матерей были сведения о наличии гестоза и угрозы прерывания беременности, оперативные роды наблюдались в 23,0% (n=30) случаев. Среди пациентов 15,3% (n=20) относились к категории недоношенных детей. Практически у половины исследуемого контингента 48,9% (n=64) в перинатальном анамнезе имелись указания о имеющейся гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) новорождённых. При этом у них по данным амбулаторных карт были отмечены следующие неврологические синдромы: синдром пирамидной недостаточности –

66,1% (n=43), синдром задержки нервно-психического развития – 33,8% (n=22), синдром мышечной гипотонии – 13,8% (n=9). В последующем у 29,2% (n=19) детей определялась резидуальная неврологическая патология без формирования инвалидности. При дополнительном расспросе 7,6% пациентов имели отягощенный анамнез по неврологической патологии со стороны матери или отца, в основном по таким заболеваниям как ранние инсульты и эпилепсия. При анализе соматического анамнеза, полученного при изучении медицинской документации детей, 28,2% (n=37) имели сопутствующую патологию, среди которой доминировали нефрологические, сердечно-сосудистые заболевания и патология опорно-двигательного аппарата. Каждый третий ребёнок 32,1% (n=42) относился к категории «часто болеющий ребёнок».

Таблица 13 – Сравнительная оценка данных анамнеза жизни детей в исследуемых подгруппах

Показатель	Подгруппа 1 ВП «+» n=106		Подгруппа 2 ВП «-» n=25		p
	n	%	n	%	
Акушерский анамнез матери и данные по течению настоящей беременности, родов					
Отягощенный акушерский анамнез матери	41	39,4	9	36,0	0,822
Гестоз	30	29,7	10	40,0	0,343
Угроза прерывания беременности	37	36,2	4	16,0	0,060
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	8	8,0	4	16,0	0,255
Преждевременные роды	18	17,1	2	8,0	0,361
Кесарево сечение	27	26,7	3	12,0	0,188
Неврологический анамнез					
ГИЭ новорожденных	51	50,0	13	54,2	0,821
Синдром пирамидной недостаточности	34	33,0	9	36,0	0,815
Синдром мышечной гипотонии	6	5,9	3	12,0	0,378
Задержка нервно-психического развития	17	16,5	5	20,0	0,767

Продолжение таблицы 13

Резидуальная неврологическая патология	14	13,7	5	20,0	0,530
Отягощенный анамнез по неврологической патологии	9	9,3	1	4,2	0,684
Соматический анамнез					
Сопутствующая соматическая патология	30	29,4	7	28,0	1,000
Эндокринная	3	2,9	0	0,0	1,000
Сердечно-сосудистая	6	5,9	0	0,0	0,597
Гастроинтестинальная	1	1,0	0	0,0	1,000
Нефрологическая	8	7,8	0	0,0	0,354
Пульмонологическая	3	2,9	0	0,0	1,000
Отоларингологическая	2	1,9	1	4,0	0,485
Ортопедическая	4	3,9	1	4,0	1,000
Офтальмологическая	2	1,9	0	0,0	1,000
Дерматологическая	4	3,9	0	0,0	0,584
Категория «часто болеющий ребёнок»	37	36,2	4	16,0	0,060

Примечание: р – уровень статистической значимости различий между подгруппами.

При сравнительной оценке анамнестических показателей в подгруппах 1 и 2 статистически значимых отличий не было выявлено по всем параметрам. Таким образом, в обеих подгруппах у детей с одинаковой частотой наблюдался отягощенный перинатальный анамнез, который в половине случаев в каждой подгруппе: 50,0% (n=51) и 52,0% (n=13) для подгрупп 1 и 2, определил развитие ГИЭ в неонатальном периоде с преобладанием клиники синдрома пирамидной недостаточности. В последующем резидуальная неврологическая патология выявлялась у 13,7% (n=14) и 20,0 % (n=5) для 1 и 2 подгрупп соответственно. Сопутствующие соматические заболевания также встречались почти в трети случаев с широкой вариабельностью нозологических форм. Следует отметить, что в подгруппе пациентов с ВП отмечалась тенденция (p=0,060) к преобладанию детей из категории «часто болеющий ребёнок» их частота составила 36,2% (n=37), о чём свидетельствовало число эпизодов ОРВИ в год по данным проанализированной амбулаторной медицинской документации. В целом,

результаты статистического анализа демонстрируют отсутствие значимых факторов из числа изучаемых анамнестических данных, которые могли повлиять на развитие ВП. Однако отягощенный преморбидный фон может выполнять роль потенциального фактора, реализующего любое патологическое состояние.

Дополнительно нами отмечены показатели, представляющие интерес как возможные факторы риска развития ВП. В соответствии с критериями протокола лечения пациенты распределились на группы риска: стандартный, промежуточный и высокий. Известно, что больные из группы стандартного риска получают менее интенсивную терапию, в то же время для достижения результатов в группе детей высокого риска, требуется проведение более интенсивного лечения, включающего ряд специфических дополнений. Мы провели анализ распределения детей по группам риска ОЛЛ в зависимости от формирования ВП (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ групп риска ОЛЛ пациентов в зависимости от формирования ВП

Группа риска ОЛЛ	Подгруппа 1 ВП «+» n=106		Подгруппа 2 ВП «-» n=25		ОР	95%ДИ	p
	n	%	n	%			
Стандартный	36	34,0	5	20,0	1,108	0,94-1,30	0,364
Промежуточный	61	57,5	16	64,0			
Стандартный	36	34,0	5	20,0	1,268	0,86-1,85	0,255
Высокий	9	8,5	4	16,0			
Промежуточный	61	57,5	16	64,0	1,144	0,78-1,67	0,660
Высокий	9	8,5	4	16,0			

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между подгруппами.

В обеих подгруппах преобладали пациенты, имеющие группу промежуточного риска 57,5% (n=61) и 64,0% (n=16), соответственно. Дети группы стандартного риска составили 34,0% (n=36) в подгруппе 1 и 20,0% (n=5) в подгруппе 2, больные с группой высокого риска распределились следующим образом: 8,5% (n=9) в подгруппе 1 и 16,0% (n=4) в подгруппе 2. В целом при сравнительном анализе групп риска ОЛЛ, подгруппы 1 и 2 статистически значимо не отличались.

Одним из дополнительных методов лечения больных с ОЛЛ является лучевая терапия. Известно, что сочетанное применение ряда химиотерапевтических препаратов с лучевой терапией наиболее токсично [257]. Среди пациентов исследуемой группы 90,8% (n=119) детей не получали лучевую терапию, в 9,2% (n=12) случаев лучевое лечение проводилось в комбинации с химиотерапией. Из группы детей, дополнительно получающих лучевую терапию, у 8,5% (n=9) пациентов отмечалось развитие ВП, у 12,0% (n=3) – клинических проявлений винкристиновой токсичности не наблюдалось. Среди пациентов, не получающих лучевую терапию, их распределение по подгруппам 1 и 2 было следующим: 91,5% (n=97) и 88,0% (n=22), соответственно. При сравнительной оценке факта проведения лучевой терапии в исследуемых подгруппах статистической значимости не выявлено [ОР 1,08 (95% ДИ 0,77–1,52); p=0,410]. Таким образом, на основании полученных данных следует отметить, что нейротоксический побочный эффект винкристина возникает независимо от прогностической группы ОЛЛ и факта проведения лучевой терапии, что вероятно определяет его самостоятельную токсичность.

При анализе сопроводительной терапии, которую получали все пациенты, также не было отмечено существенной разницы по применению препаратов в обеих подгруппах.

В целом, по результатам нашего исследования не выявлено значимых факторов риска, связанных с развитием ВП, что создаёт необходимость поиска новых предикторов, обладающих предвидением в отношении нейротоксичности винкристина. В последнее время в токсичности препаратов при ОЛЛ начали уделять внимание изучению фармакогенетических маркеров, среди которых основное место отводится аллельным полиморфизмам генов, определяющих связь с лекарственными реакциями [25, 291]. В следующей подглаве описана прогностическая значимость однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* при формировании полиневропатии, вызванной винкристином.

3.3 Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* с винкристиновой полиневропатией у детей с острым лимфобластным лейкозом

В общей сложности у 199 детей исследуемой группы было проведено генотипирование однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72*. Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов показали, что частота встречаемости минорной аллели (аллель риска, Т) составила 42,2% (168/398), основная аллель (С) определялась в 57,8% (230/398) случаев. При этом 38 человек (19,1%) были гомозиготными по аллели риска (генотип ТТ по rs924607), генотип СТ имели 46,2% (n=92) детей и генотип СС встречался у 34,7% (n=69) пациентов.

При сравнительном анализе частоты встречаемости аллелей в группах детей в зависимости от развития ВП отмечено, что у заболевших наиболее часто определялась минорная аллель (Т) – 87,5% (n=147). У детей без полиневропатии основная аллель (С) выявлялась чаще 23,9% (n=55) относительно тех пациентов, которые имели в этой группе аллель риска 12,5% (n=21). С целью уточнения взаимосвязи между носительством аллели риска (Т) и вероятностью поражения периферической нервной системы нами проведён расчёт отношения шансов (Таблица 15).

Таблица 15 – Шанс развития ВП у детей в зависимости от носительства аллелей

Факт ВП	Аллель Т n=168		Аллель С n=230		ОШ	95%ДИ	p
	n	%	n	%			
ВП «+»	147	87,5	175	76,1	2,20	1,27-3,81	0,004
ВП «-»	21	12,5	55	23,9			

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей в подгруппах; ДИ – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости различий между группами.

Установлено, что наличие аллели (Т) статистически значимо связано с развитием ВП и увеличивает шанс её манифестации в 2,2 раза (95% ДИ 1,27 – 3,81, $p=0,004$). Следовательно, наличие у пациента минорной аллели (Т) является неблагоприятным фактором в отношении манифестации полиневропатии, индуцированной винкристином.

В дальнейшем для подтверждения нашей гипотезы проведён анализ генотипов пациентов и нами установлена статистически значимая связь между генотипами и фактом развития ВП ($p=0,011$). При этом отмечено, что среди детей, имеющих генотип СС, частота не заболевших была выше и составила 30,4% ($n=21$) относительно пациентов с генотипами СТ и ТТ 14,1% ($n=13$) и 10,5% ($n=4$) соответственно (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов пациентов в зависимости от формирования ВП

Факт ВП	Генотип СС n=69		Генотип СТ n=92		Генотип ТТ n=38		p
	n	%	n	%	n	%	
ВП «+»	48	69,6	79	85,9	34	89,6	0,011
ВП «-»	21	30,4	13	14,1	4	10,5	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

Таким образом, показано, что наличие у ребёнка генотипа СС ассоциируется с низкой частотой поражения периферической нервной системы по сравнению с детьми, имеющими генотипы СТ или ТТ. Интересно отметить, что в зарубежных научных публикациях по изучению SNP в промоторной области гена *CEP72* при ВП выявлена роль генотипа ТТ. Однако генотипы СТ и СС рассматриваются в качестве генотипов, которые связаны с низким риском нейротоксичности, индуцированной винкристином [109]. Результаты нашего исследования указывают, что пациенты с генотипом СТ по процентному распределению развития и отсутствия ВП практически не отличались от пациентов с генотипом ТТ.

В связи с тем, что выявленная зависимость может иметь прогностическое значение и с целью уточнения влияния генотипов на вероятность развития ВП нами проведен расчёт отношения шансов, представленный в таблице 17. На основании полученных данных подтверждена статистически значимая связь в той комбинации, где генотип СС противопоставляли генотипам СТ и ТТ. В этом случае отношение шансов развития ВП составило 2,91 (95%ДИ 1,41 – 5,99, $p=0,004$).

Таблица 17 – Шансы развития ВП у детей в зависимости от генотипа

Генотип	Подгруппа 1 ВП «+» n=161		Подгруппа 2 ВП «-» n=38		ОШ	95%ДИ	p
	n	%	n	%			
ТТ	34	21,1	4	10,5	2,27	0,75-6,86	0,205
СТ+СС	127	78,9	34	89,5			
СТ+ТТ	113	70,2	17	44,7	2,91	1,41-5,99	0,004
СС	48	29,8	21	55,3			

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей в подгруппах; ДИ – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости различий между группами.

Соответственно, у пациентов, имеющих однонуклеотидный полиморфизмы rs924607 в гене *СЕР72* в гомозиготном или гетерозиготном состоянии (генотип ТТ или СТ соответственно), шанс присоединения полиневропатии при лечении винкристином практически в 3 раза был выше, чем у тех детей, которые имели генотип СС. Полученные данные подтверждают прогностическую значимость изучаемого генетического маркера при формировании ВП. Причём наличие изолированного носительства тоже вносит вклад в её развитие.

В последующем мы оценили влияние генотипов на клиническую характеристику ВП. В первую очередь провели сравнительный анализ между имеющимися генотипами у заболевших и временем манифестации симптомов. Нами отмечено, что статистически значимых отличий не наблюдалось и частота встречаемости больных с генотипами ТТ, СТ или СС в группах, имеющих дебют

ВП на индукционном этапе (во время первого лечебного цикла и после него) и в период консолидации, была практически одинаковой. При объединении групп по генотипам также не отмечалось статистической значимости (Таблица 18). Соответственно, генотип не влияет на время манифестации ВП.

Таблица 18 – Сравнительный анализ генотипа у детей в исследуемых группах в зависимости от времени дебюта ВП

Генотип	Этап индукции во время первого лечебного цикла n=65		Этап индукции после первого лечебного цикла n=76		Этап консолидации n=20		p
	n	%	n	%	n	%	
ТТ	16	24,6	13	17,1	5	25,0	0,788
СТ	32	49,2	38	50,0	9	45,0	
СС	17	26,2	25	32,9	6	30,0	
СС	17	26,2	25	32,9	6	30,0	0,683
СТ+ТТ	48	73,8	51	67,1	14	70,0	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

На следующем этапе изучали ассоциацию генотипа с тяжестью, характером полиневропатии, продолжительностью и повторяемостью эпизодов. Как следует из таблицы 19 нами не было установлено статистической значимости по всем рассмотренным клиническим признакам ВП при их сравнении в подгруппах пациентов в зависимости от выявленного у них генотипа. Во всех подгруппах преобладали больные, имеющие ВП 1 или 2 степени токсичности по шкале СТСАЕ, которая характеризовалась сочетанием неврологических симптомов в большинстве случаев. Продолжительность первого эпизода была практически одинаковой ($p=0,292$) и у детей с генотипом СС составила 20,0 (15,0÷37,7) дней, в группе пациентов с генотипом СТ – 19,0 (12,0÷30,0) дней и ТТ – 26,0 (15,0÷31,0) дней. Одновременно с этим количество детей с повторяющимися эпизодами ВП также не отличалось в группах с разными генотипами. Для уточнения взаимосвязи между генотипами и клиническими проявлениями дополнительно провели корреляционный анализ, который также показал отсутствие корреляций.

В итоге, полученные нами результаты, демонстрируют, что изучаемый полиморфизм гена *CEP72* не влияет на характеристики, определяющие клиническую картину ВП.

Таблица 19 – Сравнительный анализ клинических признаков ВП у детей с разными генотипами

Клинический признак ВП	Генотип СС n=48		Генотип СТ n=79		Генотип ТТ n=34		p
	n	%	n	%	n	%	
Степень токсичности по шкале СТСАЕ							0,931
1 или 2 степень	32	66,7	54	68,3	24	70,6	
3 степень	16	33,3	25	31,7	10	29,4	
Характер неврологических нарушений							0,826
изолированный	18	37,5	31	39,2	15	44,1	
сочетанный	30	62,5	48	60,8	19	55,9	
Количество эпизодов							0,775
1 эпизод	23	47,9	44	55,7	17	50,0	
2 и > эпизодов	25	52,1	35	44,3	17	50,0	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

В связи с тем, что ген *CEP72* кодирует centrosomal белок, необходимый для образования микротрубочек, а винкристин проявляет свой цитостатический эффект, ингибируя их образование и нейротоксичность может зависеть от его кумулятивной дозы. Поэтому мы рассмотрели дозу препарата, которая предшествовала дебюту ВП. Дозы цитостатика были следующие: в группе пациентов с генотипом СС – 2,3 (1,5÷4,8) мг; СТ – 2,0 (1,4÷4,0) мг и ТТ – 2,0 (1,2÷4,1) мг. При сравнении кумулятивных доз в изучаемых группах статистической значимости не выявлено (p=0,534). Так как, оба генотипа СТ и ТТ, ассоциируются с ВП, мы объединили пациентов с этими генотипами и провели сравнительный анализ кумулятивных доз. Нами отмечено, что в объединенной группе кумулятивная доза составила 2,0 (1,3÷4,0) мг и статистически значимо не отличалась (p=0,306) относительно кумулятивной дозы в группе детей, имеющих генотип СС.

Итак, мы подтвердили взаимосвязь между однонуклеотидным полиморфизмом rs924607 в гене *CEP72* и предрасположенностью к ВП при лечении ОЛЛ у детей. Нами отмечено, что его носительство способствует увеличению вероятности дебюта нейротоксического расстройства среди пациентов, имеющих генотип СТ или ТТ в 2,91 раза (95%ДИ 1,41 – 5,99, $p=0,004$) относительно детей с генотипом СС. Соответственно, изучаемый полиморфизм в гене *CEP72* представляет собой важный фактор, значительно связанный с развитием ВП, что позволяет рассматривать его в качестве многообещающего генетического маркера, учитывая его потенциальную роль в патогенетических механизмах поражения периферической нервной системы [125, 236, 237, 312].

3.4 Оценка клинической информативности однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* при винкристиновой полиневропатии

Поскольку в исследуемой группе детей в предыдущей подглаве была отмечена взаимосвязь между rs924607 в гене *CEP72* и развитием ВП мы провели сравнительный анализ результатов исследования носительства однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* в группах детей в зависимости от формирования ВП, что подтверждалось с помощью клинко-электрофизиологического исследования (Таблица 20).

Таблица 20 – Результаты оценки однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* у детей в исследуемой группе

Результат	Группа ВП «+» n=161	Группа ВП «-» n=38
Тест положительный n=130	Истинный положительный результат n=113	Ложный положительный результат n=17
Тест отрицательный n=69	Ложный отрицательный результат n=48	Истинный отрицательный результат n=21

В соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические» Требования к качеству клинических исследований. Часть 3.

Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов для определения диагностической ценности методов применяют объективные параметры, которые устанавливаются с помощью методик их вычисления [22]. Для оценки достоверности лабораторного теста, направленного на идентификацию молекулярно-генетического маркера с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), нами проведен расчёт основных показателей диагностической информативности. Получены следующие величины характеристик изучаемого лабораторного теста: чувствительность составила 0,70; специфичность – 0,55; предсказательная ценность положительного результата – 0,87; предсказательная ценность отрицательного результата – 0,30 и диагностическая эффективность – 0,67. В целом, результаты демонстрируют достаточную дискриминирующую способность, то есть из 100 детей, имеющих ВП, у большинства из них (70%) выявлялось носительство однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72*, а из 100 человек без ВП только у половины детей (55%) тест показывал отсутствие носительства. Общая вероятность того, что пациент будет правильно классифицирован или доля тестов, которые дали правильный результат составила 67%. Поскольку ВП среди пациентов с ОЛЛ встречается часто, следует обратить внимание на показатель предсказательной ценности положительного результата, отображающий вероятность заболевания при положительном результате диагностического исследования, который составил 87%. Таким образом, полученные диагностические характеристики лабораторного теста, направленного на идентификацию rs924607 в гене *CEP72*, можно рассматривать как приемлемые для скринингового теста, что позволяет рекомендовать его применение в клинической практике.

С целью демонстрации приведены клинические примеры, которые отражают результаты применения теста, основанного на определении однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в области промотора гена *CEP72*.

Пациент 1. Мальчик, 13 лет. По результатам проведённого обследования установлен генотип (ТТ) *CEP72*. Винкристиновая полиневропатия дебютировала

на 13 день химиотерапии. Клиническая картина сопровождалась комбинацией двигательных и чувствительных симптомов с развитием грубого периферического пареза мышц нижних конечностей, снижением тактильной и мышечно-суставной чувствительности. Общий балл по шкале NIS-LL составил 38,5 баллов, 3-я степень нейротоксичности по шкале ТСАЕ. По данным ЭНМГ-исследования – двусторонняя моторная аксональная невропатия малоберцовых и большеберцовых нервов. Сенсорная полиневропатия нижних конечностей.

Пациент 2. Мальчик, 5 лет. При проведении обследования выявлен генотип (СТ) *CEP72*. Винкристиновая полиневропатия манифестировала на 23 день химиотерапии. В клинике отмечались двигательные нарушения с развитием умеренного периферического нижнего парапареза, по шкале NIS-LL 10 баллов, 2-я степень нейротоксичности по шкале ТСАЕ. Чувствительные расстройства характеризовались болью в челюсти по шкале ВАШ 4 балла. На ЭНМГ признаки двусторонней моторной аксональной невропатии малоберцовых нервов.

Пациентка 3. Девочка 8 лет. При проведении исследования установлен генотип (СТ) *CEP72*. Развитие винкристиновой полиневропатии на 15 день химиотерапии с появлением болей в челюсти и нижних конечностях по шкале ВАШ 6 баллов, 2-я степень нейротоксичности по шкале ТСАЕ. На ЭНМГ проводимость моторных и сенсорных волокон периферических нервов нижних конечностей в норме.

Пациентка 4. Мальчик, 7 лет. По данным проведённого обследования установлен генотип (СС) *CEP72*. За период наблюдения на фоне химиотерапии клинических проявлений винкристиновой полиневропатии не отмечалось, на ЭНМГ проводимость моторных и сенсорных волокон периферических нервов нижних конечностей в пределах нормативных значений.

Пациентка 5. Девочка, 12 лет. На основании проведённого обследования определён генотип (СТ) *CEP72*. В процессе наблюдения во время проведения химиотерапевтического лечения клиника винкристиновой полиневропатии не реализовалась, по данным ЭНМГ-исследования патологических изменений не выявлено.

Таким образом, в первых трёх случаях, пациенты были носителями однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в области промотора гена *CEP72*. В первом примере установлено гомозиготное носительство, а во втором и третьем – гетерозиготное. При этом у пациентов отмечалось развитие ВП, диагноз был подтверждён с помощью ЭНМГ-исследования в первых двух случаях. В четвёртом примере, у ребёнка с генотипом без аллели риска (Т) за весь период лечения клинических и электрофизиологических признаков ВП не наблюдалось. В последнем примере у ребёнка с гетерозиготным носительством ВП не реализовалась.

3.5 Клиническая характеристика винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом

Для получения углублённого представления о клинической характеристике ВП нами проведен анализ клинических данных у 106-и детей проспективной группы. В большинстве случаев ВП манифестировала на индукционном этапе химиотерапии 84,9% (n=90) с появлением неврологических симптомов на 16 (11÷23) день. Распределение пациентов по дебюту нейротоксического осложнения в зависимости от цикла лечения было следующим: в период первого цикла – 42,2% (n=38), на втором цикле – 30,0% (n=27), на третьем и четвёртом – по 12,2% (n=11) на каждом из указанных циклов и на 5 цикле – 3,4% (n=3). На консолидации ВП возникла у 15,1% (n=16) детей, медианный день дебюта составил 95 (82÷102).

Общая клиническая характеристика ВП у пациентов проспективной группы представлена в таблице 21. Обращает на себя внимание преобладание сочетанного характера неврологических нарушений у 67,9% (n=72) больных, при этом самой распространенной была комбинация сенсорных и моторных симптомов, встречающаяся у 51,4% (n=37) больных. Симптомокомплексы, сочетающие другие ассоциации симптомов, регистрировались практически в равной степени. Следует отметить категорию пациентов 19,4% (n=14), имеющих совокупность сенсорной, моторной и вегетативной дисфункций. Изолированные

расстройства наблюдались в 32,1% (n=34) случаев, из них практически у одинакового числа детей выявлялись моторные и сенсорные признаки 41,2% (n=14) и 38,2% (n=13) соответственно. Проявления вегетативной невропатии отмечались у 20,6% (n=7) пациентов из числа больных с изолированными нарушениями. В целом, частота встречаемости моторных и сенсорных симптомов встречалась в равной степени у большинства детей и составила 70,7% (n=75) по каждой категории неврологических нарушений, а вегетативные проявления регистрировались у 39,6% (n=42) пациентов.

Таблица 21 – Клиническая характеристика ВП у детей проспективной группы

Характер неврологических нарушений	Общее количество пациентов n=106		
	n	% по отношению к количеству в группе	% по отношению к общему количеству больных
Сочетанный:	72	-	67,9
сенсорные и моторные	37	51,4	34,9
сенсорные и вегетативные	11	15,3	10,4
моторные и вегетативные	10	13,9	9,4
сенсорные, моторные и вегетативные	14	19,4	13,2
Изолированный:	34	-	32,1
моторные	14	41,2	13,2
сенсорные	13	38,2	12,3
вегетативные	7	20,6	6,6

Особый интерес представляет группа детей с ранним дебютом ВП, у которых манифестация симптомов наблюдалась в период первого лечебного цикла, то есть в течение 7-и дней после первого введения винкристина, таких пациентов было 38 человек, что составило 35,8% от общего числа больных с ВП (n=106). Нами проведен сравнительный анализ частоты встречаемости изолированных и сочетанных неврологических нарушений в двух группах в зависимости от времени дебюта ВП (Таблица 22). Отмечено, что в группе детей с ранним дебютом (во время первого лечебного цикла) в отличие от пациентов с манифестацией ВП после завершения первого лечебного цикла наблюдается

статистически значимое ($p=0,038$) преобладание частоты встречаемости сочетанных неврологических нарушений с комбинацией моторных, сенсорных и вегетативных симптомов.

Таблица 22 – Сравнительный анализ сочетанных и изолированных неврологических нарушений у детей в исследуемых группах в зависимости от времени дебюта ВП

Характер неврологических нарушений	ВП с ранним дебютом во время первого лечебного цикла n=38		ВП с дебютом после первого лечебного цикла n=68		p
	n	%	n	%	
Изолированный	10	26,3	25	36,8	0,291
Сочетанный: комбинация из двух типов неврологических нарушений	19	50,0	38	55,9	0,245
Сочетанный: комбинация из трёх типов неврологических нарушений	9	23,7	5	7,4	0,038

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

При оценке нейротоксичности винкристина с помощью шкалы СТСАЕ у большинства детей 66,0% (n=70) выявленные неврологические нарушения соответствовали 2-й степени токсичности, наиболее тяжёлые проявления 3-й степени отмечались у 30,2% (n=32) и в 3,8% (n=4) случаев определялась нейротоксичность 1-й степени. Следует подчеркнуть, что наличие клинически значимых побочных явлений определило уменьшение (редукцию) дозы винкристина (22,6%, n=24) или временную отмену препарата (20,7%, n=22). В большинстве случаев меры по медикаментозной коррекции были приняты в отношении пациентов, имеющих 3-ю степень нейротоксичности и среди них у 78,1% (n=25) проводилось вмешательство относительно винкристина. Однако, у

детей с ВП 2-й степени, медикаментозная коррекция проводилась с частотой 30,0% (n=21), что статистически значимо не отличалось (p=0,787). Поскольку винкристиновую нейротоксичность относят к кумулятивному виду токсичности соответственно клинически значимой может являться полиневропатия, соответствующая \geq 2-й степени токсичности [69].

При сравнении распределения больных по степени токсичности в зависимости от времени дебюта ВП, выявлено, что группы статистически значимо не отличались (Таблица 23). Следовательно, степень нейротоксичности по шкале СТАСЕ не связана со временем манифестации ВП.

Таблица 23 – Сравнительный анализ степени токсичности по шкале СТАСЕ у детей в исследуемых группах в зависимости от времени дебюта

Степень токсичности	ВП с ранним дебютом во время первого лечебного цикла n=38		ВП с дебютом после первого лечебного цикла n=68		p
	n	%	n	%	
1 степень	2	5,3	2	2,9	0,616
2 степень	24	63,2	46	67,6	0,672
3 степень	12	31,6	20	29,4	0,828

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

Дополнительно мы рассмотрели кумулятивную дозу винкристина при манифестации полиневропатии у детей в зависимости от степени нейротоксичности по шкале СТАСЕ. Так, у пациентов, имеющих 1-ю степень кумулятивная доза препарата составила 2,4 (1,7÷3,1) мг, в когорте больных со 2-й степенью доза винкристина, которая предшествовала появлению симптомов была 2,0 (1,6÷4,7) мг и при 3-й степени зарегистрирована кумулятивная доза 2,7 (1,1÷6,0) мг. При сравнении кумулятивной дозы винкристина в группах детей, имеющих 1-ю, 2-ю и 3-ю степень нейротоксичности, статистической значимости не выявлено (p=0,908).

Таким образом, можно утверждать, что превалирующим периодом манифестации ВП является индукционный этап химиотерапии, особенно первый и второй циклы лечения, на которых симптомы появились у 42,2% (n=38) и 30,0% (n=27) детей соответственно. В большинстве случаев клиническая картина характеризовалась сочетанием неврологических нарушений с доминированием моторных и сенсорных симптомов. Стоит отметить превалирование сочетанного характера неврологических нарушений, включающего все симптомы (моторные, сенсорные и вегетативные) в группе детей с ранней манифестацией полиневропатии, то есть во время первого лечебного цикла. При оценке степени токсичности по шкале СТСАЕ отмечалось преобладание полиневропатии 2-й степени, которая определялась в 66,0% (n=70) случаев. Частота регистрации ВП 3-й степени составила 30,2% (n=32). Важно отметить, что наличие полиневропатии 2-й или 3-й степени практически у половины детей 45,1% (n=46) послужило причиной снижения дозы препарата или отмены винкристина.

Клиническая картина первого эпизода ВП характеризовалась моторными, сенсорными и/или вегетативными расстройствами. Моторные нарушения наблюдались у 70,7% (n=75) детей с дебютом на индукционном этапе на 21,0 (16,5÷26,5) день в 73,3% (n=55) случаев. При манифестации на консолидирующем этапе на 99,0 (92,5÷154,2) день у 26,7% (n=20) пациентов. Сенсорные нарушения отмечались у 70,7% (n=75) пациентов и возникали у 69,3% (n=52) детей в период индукции на 15,0 (11,0÷25,0) день, а у 30,6% (n=23) исследуемых на консолидации на 100,0 (98,0÷155,0) день. Вегетативные нарушения регистрировались у 39,6% (n=42) человек, в большинстве случаев 85,7% (n=36) с манифестацией на индукционной терапии на 16,0 (11,0÷20,5) день лечения и у 6 детей (14,3%) на 96,0 (95,0÷99,0) день консолидирующего этапа. Сравнительный анализ сроков манифестации ВП в зависимости от характера неврологических нарушений проводили с помощью теста Краскелла-Уоллиса, позволяющего проверить равенство медиан нескольких выборок (Таблица 24). Отмечено, что по времени дебюта ВП на индукционном этапе лечения группы отличались статистически значимо (p=0,005).

Таблица 24 – Сравнительный анализ сроков манифестации первого эпизода ВП в зависимости от характера неврологических нарушений

Признак	МН n=75	СН n=75	ВН n=42	p
Дебют ВП на индукции (день), Me (Q1÷Q3)	21,0 (16,5÷26,5)	15,0 (11,0÷25,0)	16,0 (11,0÷20,0)	0,005
Дебют ВП вне индукции (день), Me (Q1÷Q3)	99,0 (92,5÷154,2)	100,0 (98,0÷155)	96,0 (95,0÷99,0)	0,520

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами; МН – моторные нарушения, СН – сенсорные нарушения, ВН – вегетативные нарушения.

В дальнейшем в группе детей с дебютом неврологических нарушений на индукционном этапе химиотерапии провели попарные сравнения, что показало статистически значимое отличие манифестации моторных симптомов [21,0 (16,5÷26,5) дней] от дебюта сенсорных [15,0 (11,0÷25,0) дней] и вегетативных расстройств [16,0 (11,0÷20,0) дней], где уровень значимости (p) составил p=0,019 и p=0,002 соответственно. Следовательно, сенсорные и вегетативные признаки появлялись раньше, чем моторные нарушения.

При анализе жалоб, связанных с моторными нарушениями, практически у всех пациентов отмечалась слабость в нижних конечностях 98,7% (n=74), которая в 66,7% (n=50) случаев привела к нарушению походки, 34,7% (n=26) детей испытывали трудности при подъеме и спускании по лестнице, а каждый пятый ребёнок 20,0% (n=15) не мог стоять с опорой на ноги и самостоятельно ходить. Жалобы на слабость в верхних конечностях, приведших к затруднениям при захвате предметов, письме, расстройству действий при самообслуживании предъявляли 6 детей (8,0%).

Среди жалоб детей, имеющих сенсорные нарушения, в большинстве случаев регистрировалась боль (90,6%, n=68). Причём у 77,9% (n=53) пациентов боль локализовалась в одной области, а у 22,1% (n=15) – в нескольких зонах. Наиболее распространенными участками локализации были нижние конечности и челюсти. Отдельные пациенты отмечали боль в верхних конечностях,

грудине/рёбрах. Следующим качественным расстройством следует отметить парестезии, возникающие у половины больных из числа детей с сенсорными нарушениями (54,6%, n=41). При этом парестезии в нижних конечностях существенно преобладали в отличие от их локализации в верхних конечностях. Причём позитивные и негативные симптомы в нижних конечностях встречались с небольшим превалированием позитивных признаков, в верхних конечностях позитивный и негативный характер симптомов регистрировался практически одинаково (Таблица 25).

Таблица 25 – Основные жалобы пациентов, имеющих сенсорные нарушения

Наименование жалобы	Общее количество пациентов n=75	
	Абсолютное количество пациентов (n)	Частота встречаемости по отношению к общему количеству больных (%)
Боли в нижних конечностях	50	66,7
Боли в челюсти	31	41,3
Боли в верхних конечностях	3	4,0
Боли в грудине/рёбрах	2	2,7
Парестезии в нижних конечностях: позитивные/негативные	34 21/13	45,3 28,0/17,3
Парестезии в верхних конечностях: позитивные/негативные	7 3/4	9,3 4,0/5,3

При наличии у ребёнка болей в конечностях для диагностики невропатической боли использовали опросник Douleur Neuropathic 4 Questions (DN4), состоящий из 4-х вопросов и 10-ти критериев невропатической боли, из них 7 связаны с качественной характеристикой боли и 3 определяются при клиническом обследовании пациента. Для того чтобы подтвердить невропатическую боль, необходимо получить 4 положительных ответа из 10. Следует отметить, что важная роль при оценке любого субъективного симптома, включая боль, отводится пациенту. Дети, особенно дошкольного возраста, не всегда могут чётко ответить на поставленный вопрос и затрудняются

интерпретировать свои ощущения. В связи с этим у пациентов в возрасте от 3-х до 6-и лет ($n=23$) оценить характер боли по опроснику DN4 не удалось. У остальных больных, имеющих жалобы на боли в конечностях ($n=30$) общий балл составил 4-е и более, что позволило установить невропатический компонент болевого синдрома. При этом такой тип сенсорной дисфункции как аллодиния встречался у 46,6% ($n=14$) детей, в 36,7% случаев ($n=11$) отмечалась гипестезия и у 43,3% ($n=13$) исследуемых наблюдалась гиперестезия.

Одним из важных показателей боли является её интенсивность, определяющая врачебную тактику ведения болевого синдрома. Из тестов, позволяющих оценить интенсивность боли, применяли общепринятую методику для детей в возрасте от 3-х лет и старше «Лицевая шкала боли». При изучении степени интенсивности боли у пациентов с ВП отмечена следующая частота встречаемости: нестерпимая боль – 22,1% ($n=15$), сильная боль – 23,5% ($n=16$), боль средней интенсивности – 30,9% ($n=21$), умеренная боль – 19,1% ($n=13$) и минимальная боль – 4,4% ($n=3$). Мы провели анализ интенсивности боли с учётом её локализации и выделили такие группы: группа 1 – пациенты с болью в челюсти; группа 2 – больные с болью в конечностях; группа 3 – дети, имеющие боль в челюсти и конечностях. Средняя интенсивность боли была практически одинаковой во всех группах ($p=0,312$) и составила в группе 1 – 6,0 ($3,0\div 8,0$) баллов, в группе 2 – 7,0 ($6,0\div 8,0$) баллов и в группе 3 – 6,0 ($5,0\div 7,0$) баллов. Следовательно, интенсивность боли не зависела от её локализации и соответствовала средней интенсивности. При оценке манифестации и длительности болевого синдрома группы статистически значимо отличались (Таблица 26). Так, возникновение болей с вовлечением конечностей отмечалось на 25,0 ($17,0\div 34,0$) день химиотерапии, а боли с локализацией в челюсти или их сочетание (в челюсти и конечностях) развивались на 11,0 ($10,0\div 12,0$) и 11,0 ($10,0\div 17,0$) день лечения соответственно. При сравнительном анализе продолжительности болевого синдрома в группах, выявлено, что у детей с болью в конечностях медианный срок болевого синдрома был на три дня больше, чем у пациентов, имеющих боль только в челюсти ($p=0,007$).

Таблица 26 – Сравнительный анализ времени дебюта и продолжительности болевого синдрома в зависимости от локализации боли

Признак	Группа 1 n=17	Группа 2 n=37	Группа 3 n=14	p
Дебют болевого синдрома на индукции (дни), медиана, Me (Q1÷Q3)	11,0 (10,0÷12,0)	25,0 (17,0÷34,0)	11,0 (10,0÷17,0)	0,001
Длительность боли (дни), медиана, Me (Q1÷Q3)	7,0 (5,0÷10,0)	10,0 (7,0÷14,0)	10,5 (7,8÷14,8)	0,007

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

Интенсивность боли является основополагающей характеристикой для медикаментозной терапии. Среди пациентов, имеющих боль, в 76,5% (n=52) случаев возникла необходимость купирования болевого синдрома, у 23,5% (n=16) детей наличие боли не требовало назначения лечения. С целью обезболивания в детской онкологической практике применяются анальгетики [57, 83]. Большинство пациентов 69,2% (n=36) получали ненаркотические анальгетики, а каждому третьему ребёнку 30,8% (n=16) назначали наркотические препараты. Результаты проведённого корреляционного анализа подтверждают взаимосвязь между выбором анальгетика (ненаркотического или наркотического) и степенью интенсивности боли, выявленная корреляционная связь имела относительно высокую силу (коэффициент корреляции по Кенделлу $\tau=0,714$, $p<0,001$), что определяет дифференцированный подход к назначению медикаментозной терапии при болевом синдроме.

Жалобы, ассоциированные с вегетативной дисфункцией, характеризовались разнообразием. Однако необходимо выделить клинические признаки, имеющие основополагающее значение при винкристиновой токсичности. В большинстве случаев отмечались жалобы, связанные с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, такие как склонность к запорам 88,1% (n=37), боли в животе 61,9% (n=26) и «вздутие» живота 61,9% (n=26), при этом в основном симптомы сочетались. Следующим ведущим проявлением были вегетативные нарушения в

конечностях, которые регистрировались у 80,8% (n=34) детей и сопровождались снижением кожной температуры стоп, кистей у 25 человек (59,5%) и гипергидрозом в дистальных отделах конечностей у 21,4% (n=9) больных. В отдельных случаях возникали тазовые расстройства в виде нарушения мочеиспускания 11,9% (n=5).

С винкристиновой нейротоксичностью связывают поражение черепных нервов (краниальная невропатия). По результатам нашего исследования в нескольких случаях пациенты предъявляли жалобы, обусловленные вовлечением черепных нервов. Так, у одного ребёнка возникла преходящая слепота на один глаз, связанная с поражением зрительного нерва и у двух детей, отмечалось нарушение функции глазодвигательного нерва в виде появления жалоб на одностороннее опущение верхнего века (птоз) и косоглазие, сопровождающееся двоением в глазах (диплопией). В одном случае наблюдался синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) в конце поддерживающего этапа химиотерапии на 644 день лечения, когда у пациента через 5 часов после введения винкристина развился генерализованный приступ с тонико-клоническими судорогами, диагноз был подтверждён с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Помимо жалоб, отражающих клинику полиневропатии, обращало внимание наличие у пациентов симптомов интоксикационного характера. Одними из наиболее частых проявлений были общая слабость и адинамия, которые регистрировались у всех детей. Жалобы на снижение или отсутствие аппетита предъявляли 84,9% (n=90) больных. В 70,7% случаев (n=75) отмечалось изменение психоэмоционального состояния в виде эмоциональной лабильности с перепадами настроения, повышенной раздражительности, плаксивости, апатии. У 19,8% (n=21) детей регистрировались симптомы, связанные с нарушением сна по типу трудностей при засыпании, бессонницы, ночных и ранних пробуждений, дневной сонливости. Жалобы на головную боль и головокружение возникали у 6 человек (5,7%), которые имели преходящий характер. Следует отметить, что проявления интоксикации у больных с онкологической патологией имеют

смешанную этиологию и в основном отражают воздействие продуктов распада опухолевых клеток, а также токсическое влияние химиотерапевтических препаратов.

Таким образом, анализ жалоб исследуемых больных показал, что винкристиновая нейротоксичность охватывает широкий спектр неврологических нарушений с выделением трёх категорий: сенсорные, моторные и вегетативные. Распространенность которых варьировала, однако по жалобам прослеживается доминирование сенсорных и моторных нарушений с частым вовлечением нижних конечностей.

Поскольку превалировала клиника с поражением нижних конечностей у 82,1% (n=87) пациентов из общего числа детей (n=106), в своей работе мы приводим детализацию объективной оценки двигательной и чувствительной сферы при тестировании нижних конечностей. Измерение мышечной силы проводили в баллах по шкале Комитета медицинских исследований, Medical Research Council Scale (MRCs), представленные данные отражают результаты, полученные в период максимальной выраженности моторного дефицита. При этом в большинстве случаев у больных наблюдалось снижение мышечной силы в дистальных группах мышц нижних конечностей 85,0% (n=74). Мышечная слабость в проксимальных отделах отмечалась у 17,2% (n=15).

Ранжирование силы мышц по баллам в различных отделах нижних конечностей показало, что частота встречаемости детей, имеющих мышечную силу 4-е балла в дистальных и проксимальных группах мышц, составила 17,2% (n=15) и 3,4% (n=3) соответственно, что определяется как парез лёгкой степени. Обращает на себя внимание преобладание больных, у которых наблюдалось снижение мышечной силы до 3-х баллов в дистальной группе мышц 45,0% (n=39), что соотносится с парезом умеренной степени. Больные, имеющие мышечную силу 3-и балла в проксимальных отделах, составили 4,6% (n=4). Слабость в дистальных мышцах ног с баллом 2 (выраженная степень пареза) наблюдалась у 12,6% (n=11) детей и в проксимальных мышцах в 4,6% (n=4) случаев. Частота

встречаемости снижения мышечной силы до 1-го балла регистрировалась в дистальных и проксимальных группах одинаково по 2,3% (n=2) соответственно.

В целом пациенты с учётом вовлечения определённых групп мышц нижних конечностей и балльной оценки мышечной силы ранжировались по группам с определённой степенью пареза следующим образом: умеренный дистальный парез преобладал 40,2% (n=35), умеренный и лёгкий парез с одновременным вовлечением дистальных и проксимальных мышц встречался практически одинаково 4,6% (n=4) и 3,4% (n=3) соответственно. Выраженный парез с одновременным снижением мышечной силы в проксимальных и дистальных отделах нижних конечностей наблюдался в 4,6% (n=4) случаев, а только в дистальных отделах – у 8,0% (n=7) больных. Грубый парез с поражением мышц дистальных и проксимальных отделов встречался у 2-х детей (2,3%). Пациентов в количестве 7-и человек (8,0%) с достаточной мышечной силой (5 баллов) при её стандартной оценке ручным способом, но демонстрирующих мышечную слабость при выполнении проб с нагрузкой, расценивали как больных, имеющих скрытый парез (Таблица 27).

Таблица 27 – Распределение пациентов в зависимости от мышечной силы, локализации и степени пареза в нижних конечностях

Сила мышц (балл)/ степень пареза	Общее количество пациентов (n=87)			
	Локализация вовлечения мышечных групп			
	Проксимальные и дистальные группы мышц		Дистальные группы мышц	
	n	%	n	%
Балл 1/грубый парез	2	2,3	-	-
Балл 2/выраженный парез	4	4,6	7	8,0
Балл 3/умеренный парез	4	4,6	35	40,2
Балл 4/лёгкий парез	3	3,4	12	13,8
Балл 5/скрытый парез	2	2,3	5	5,7

Для оценки функциональной мобильности пациентов основное внимание уделяли ходьбе и с целью выявления потребности ребёнка во время ходьбы в

помощи сопровождающего, применяли простой и доступный тест «Функциональные категории ходьбы». При этом половина детей, 56,3% (n=49), была отнесена к категории зависимых от посторонних лиц. Из них 61,2% (n=30) – нуждались в присмотре при ходьбе, 12,2% (n=6) – требовали постоянной или периодической помощи одного сопровождающего, 22,5% (n=11) – были зависимы от поддержки одного постороннего лица, который помогает в переносе тела и удержании равновесия и два ребёнка (4,1%) не могли самостоятельно ходить. К категории независимых относилось 43,7% (n=38) пациентов, при этом большинству из них 65,8% (n=25) требовалась помощь при нагрузке (подъеме по ступенькам, ходьба по наклонной или неровной поверхности).

При анализе чувствительной и рефлекторной сфер проводили оценку всех видов чувствительности (тактильной, температурной, вибрационной, мышечно-суставной) и рефлексов нижних конечностей (коленный и ахиллов). Из чувствительных нарушений у больных с ВП отмечалось снижение вибрационной чувствительности – 19,5% (n=17), тактильной – 10,3% (n=9), мышечно-суставной – 12,6% (n=11) и болевой чувствительности – 2,3% (n=2). При исследовании рефлекторной сферы у всех детей наблюдалось изменение сухожильных рефлексов нижних конечностей. Причём в 100% случаев нарушения касались ахилловых рефлексов с их снижением у 57,5% (n=50) или отсутствием у 42,5% (n=37) пациентов. Изменения со стороны коленных рефлексов в виде снижения регистрировались у 50,6% (n=44) или их отсутствия у 8,0% (n=7) больных.

Для количественной оценки неврологических симптомов, выявленных при осмотре, применяли модифицированную шкалу NIS «Балл невропатических нарушений – нижние конечности» Neuropathy Impairment Score – Low Limbs (NIS-LL), включающую только показатели для нижних конечностей. При анализе мышечной силы у большинства детей наблюдалось нарушение функции дистальных отделов нижних конечностей со снижением силы мышц при разгибании в голеностопных суставах у 74,7% (n=65) пациентов, медианный балл составил 4,0 (3,5÷6,0). В 30,0% (n=26) случаев возникала дисфункция при разгибании пальцев стоп медиана 2,0 (2,0÷4,0) баллов. Тестирование

рефлекторной сферы показало вовлечение ахилловых рефлексов у всех больных 100,0% (n=87) и коленных рефлексов у 58,6% (n=51) исследуемых с баллом 2,0 (2,0÷4,0) и 2,0 (2,0÷2,0), соответственно. Среди сенсорных нарушений отмечалось снижение вибрационной чувствительности у 17 (19,5%) человек и практически одинаково изменения касались мышечно-суставной и тактильной чувствительности 12,6% (n=11) и 10,3% (n=9) соответственно с баллом 2,0 (2,0÷2,0) (Таблица 28). Суммируя баллы, полученные при оценке каждого анализируемого показателя в соответствии с критериями мы получили общий балл, который составил 10,0 (6,0÷12,2) баллов. При этом минимальный балл составил 2 балла, а максимальный достигал до 38,5 баллов.

Таблица 28 – Результаты объективной оценки неврологического дефицита в нижних конечностях по шкале NIS-LL в исследуемой группе детей

Показатель	Функция	Общее количество больных (n=87)	
		n	%
Мышечная сила	1. Сгибание в тазобедренном суставе	13	14,9
	2. Разгибание в тазобедренном суставе	1	1,1
	3. Сгибание в коленном суставе	2	2,3
	4. Разгибание в коленном суставе	1	1,1
	5. Сгибание в голеностопном суставе	7	8,0
	6. Разгибание в голеностопном суставе	65	74,7
	7. Сгибание пальцев стопы	2	2,3
	8. Разгибание пальцев стопы	26	30,0
Рефлексы	9. Коленный	51	58,6
	10. Ахиллов	87	100,0
Чувствительность Большой палец стопы (дистальная фаланга)	11. Тактильная	9	10,3
	12. Болевая	2	2,3
	13. Вибрационная	17	19,5
	14. Мышечно-суставное чувство	11	12,6

В итоге при анализе данных неврологического осмотра пациентов на основании сочетания клинических признаков определяется уровень поражения, связанный с преимущественным вовлечением малоберцовых нервов, отвечающих за иннервацию таких мышц как передняя большеберцовая, которая обеспечивает

разгибание в голеностопных суставах (тыльное сгибание стоп) и длинный/короткий разгибатели пальцев, выполняющих функцию разгибания пальцев стоп в плюснефаланговых суставах. Снижение ахилловых рефлексов, замыкающихся на уровне сегментов спинного мозга L5–S1 и локализация нарушения чувствительности также соответствовали зонам иннервации малоберцовых нервов.

По совокупности жалоб пациентов и результатов проведённой объективной оценки неврологического статуса можно отметить, что ВП вероятно характеризуется поражением как толстых, так и тонких нервных волокон. Известными клиническими признаками поражения толстых нервных волокон периферических нервов являются моторные нарушения и сенсорные расстройства, связанные с изменением тактильной, вибрационной и мышечно-суставной чувствительности. Дисфункция тонких нервных волокон, которые отвечают за болевую, температурную чувствительность и вегетативную функцию, определяется соответствующими симптомами (невропатическая боль, безболезненные парестезии, температурные и вегетативные нарушения) [53, 240, 337].

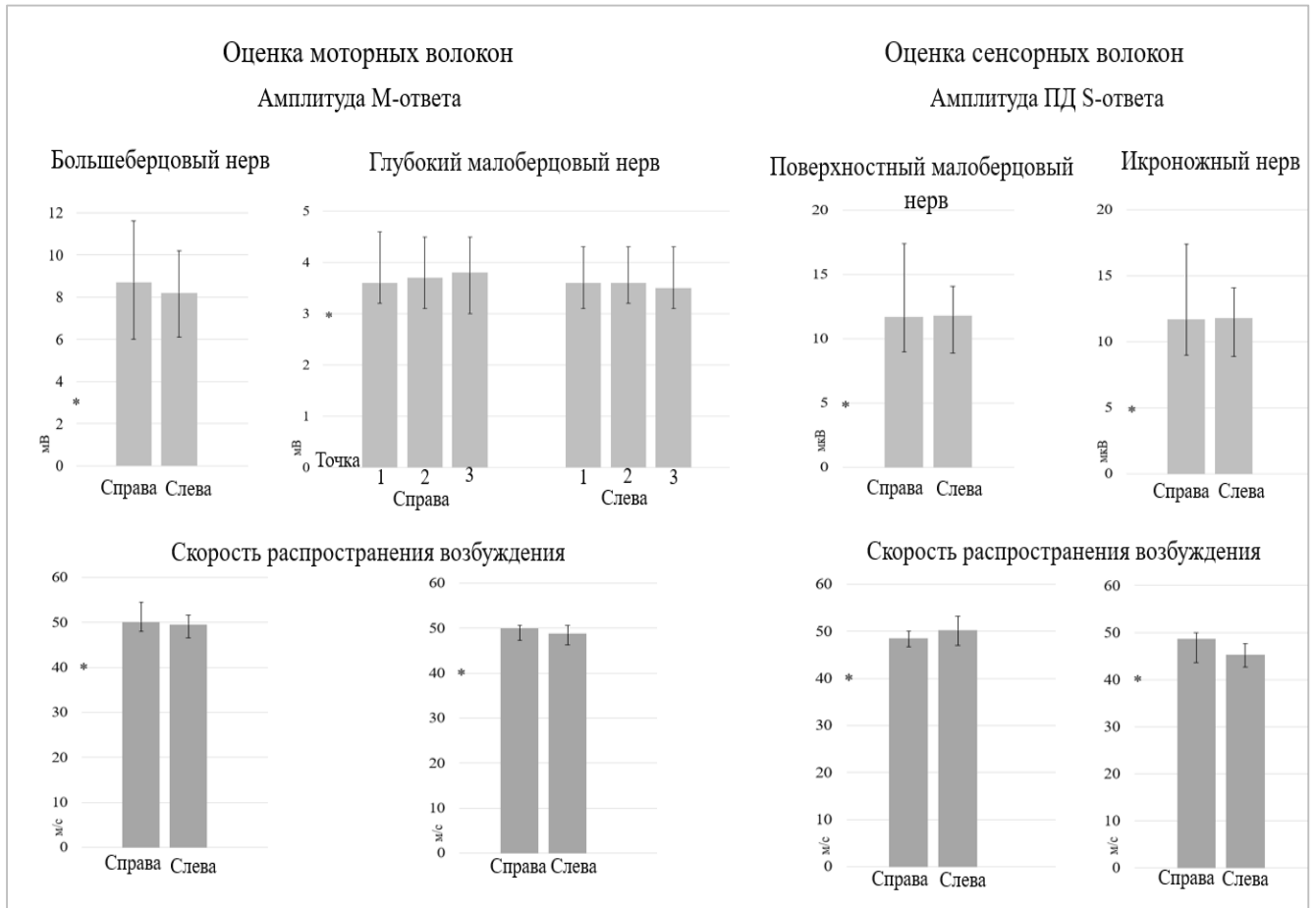
3.6 Электронейромиографическая характеристика винкристиновой полиневропатии

С целью объективизации поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов нижних конечностей проводилось ЭНМГ-исследование, которое в настоящее время является основным методом диагностики полиневропатии.

При стимуляции нервов большеберцового (n. tibialis) и глубокого малоберцового (n. peroneus profundus) нами определялась амплитуда моторного ответа (М-ответ) и скорость распространения возбуждения (СРВ). С учётом преобладания клинических признаков поражения малоберцовых нервов при их исследовании данные показатели оценивались при стимуляции в трёх стандартных точках [55], а именно 1-я точка – дистальный отдел на уровне лодыжки, 2-я точка – на уровне головки малоберцовой кости и 3-я точка – проксимальный отдел на уровне подколенной ямки. При стимуляции нервов, таких как поверхностный

малоберцовый (n. peroneus superficialis) и икроножный нервы (n. suralis) изучалась амплитуда потенциала действия (ПД) сенсорного ответа (S-ответ) и СРВ.

Первичное исследование проводилось у 32 детей при поступлении в стационар, то есть до назначения химиотерапии. Результаты отражены на рисунке 5, из которого видно, что по всем параметрам полученные значения колебались в пределах нормальных значений.

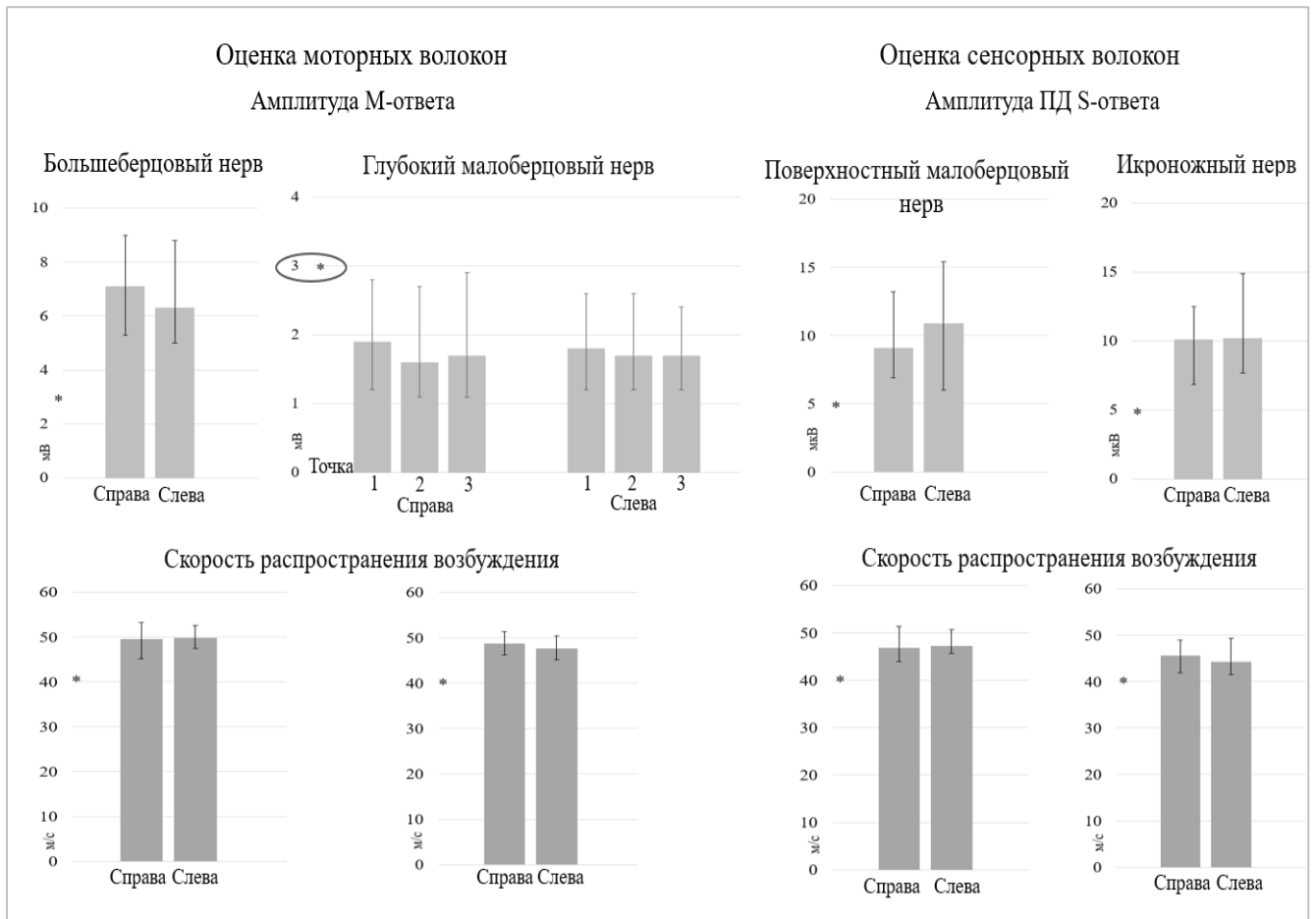


М-ответ – моторный ответ, S-ответ – сенсорный ответ, ПД – потенциал действия, СРВ – скорость распространения возбуждения, мВ - милливольт, м/с – метры в секунду, мкВ – микровольт; * – отмечен порог минимального значения нормы.

Рисунок 5 – Результаты первичного ЭНМГ-исследования у детей исследуемой группы до назначения химиотерапии (медиана значений)

Повторное ЭНМГ-исследование в группе детей, у которых наблюдались неврологические нарушения с поражением нижних конечностей (n=87), проводилось в конце индукционного этапа химиотерапии. Снижение амплитуды

М-ответа наблюдалось у всех больных. В 85,0% (n=74) случаев при исследовании малоберцовых нервов и в 15,0% (n=13) при оценке большеберцовых нервов. Амплитуда ПД S-ответа была снижена только у 17,2% (n=15) детей при изучении поверхностных малоберцовых нервов (n=14) и икроножных нервов (n=5). Замедление СРВ на дистальном отрезке было зафиксировано у 18,4% (n=16) пациентов при оценке следующих нервов: икроножных (n=7); поверхностных малоберцовых (n=4); глубоких малоберцовых (n=3) и большеберцовых (n=2).



М-ответ – моторный ответ, S-ответ – сенсорный ответ, ПД – потенциал действия, СРВ – скорость распространения возбуждения, мВ - милливольт, м/с – метры в секунду, мкВ – микровольт; * – отмечен порог минимального значения нормы.

Рисунок 6 – Результаты повторного ЭНМГ-исследования у пациентов с ВП при манифестации неврологических нарушений (медиана значений)

При анализе медианы значений изучаемых показателей, как видно из рисунка 6, были выявлены низкие значения только по амплитуде М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов в трёх точках справа и слева. Медианы

значений амплитуды М-ответа при стимуляции большеберцовых нервов, СРВ на дистальных участках проекции исследуемых нервов находилась в пределах нормы с обеих сторон. При оценке сенсорных нервов нижних конечностей показатели амплитуды ПД S-ответа и СРВ не отличались от нормативных значений. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преобладающем аксональном типе поражения моторных волокон малоберцовых нервов.

Следует обратить внимание, что в группу больных с ВП вошли дети как с моторными, так и сенсорными симптомами. Однако по результатам проведенного ЭНМГ-исследования отмечались изменения, характеризующие преимущественное вовлечение моторных волокон малоберцовых нервов. Объяснение такой диссоциации, вероятно, связано с возможностью метода оценивать проводимость по крупным нервным волокнам, которые отвечают за моторную функцию и такую чувствительность как вибрационная, тактильная и мышечно-суставная. У детей нашей группы сенсорные нарушения в основном характеризовались болевым синдромом.

Соответственно определенный интерес представляет сравнительный анализ ЭНМГ у пациентов в зависимости от характера клинических признаков. С этой целью детей с полиневропатией нижних конечностей мы сгруппировали в следующие подгруппы: подгруппа 1 – пациенты с клиническими моторными нарушениями (МН «+») и подгруппа 2 – больные без клинических моторных расстройств, имеющих только сенсорную дисфункцию (МН «-»). Результаты сравнения ЭНМГ-показателей в подгруппах представлены в таблице 29. Следует отметить, что среди изучаемых параметров отклонения от нормы отмечались только по значениям амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов.

Таблица 29 – Сравнительный анализ результатов ЭНМГ-исследования у детей с полиневропатией в зависимости от характера клинических признаков

Оценка моторных волокон				
Исследуемый нерв	Амплитуда М-ответа, мВ (норма > 3,0) Me (Q1÷Q3)		СРВ, м/с (норма > 40) Me (Q1÷Q3)	
	МН «+» n=74	МН «-» n=13	МН «+» n=74	МН «-» n=13
n. tibialis (dextra)	6,0 (4,6÷8,5)*	9,2 (8,6÷12,1)	48,7 (44,7÷53,0)	50,3 (44,7÷53,5)
n. tibialis (sinistra)	5,8 (3,3÷7,5)*	8,7 (4,8÷12,9)	50,6 (47,5÷52,5)	49,8 (48,1÷54,0)
n. peroneus profundus (dextra)				
точка 1	1,9 (1,1÷2,5)*	3,0 (1,5÷3,6)		
точка 2	1,5 (1,1÷2,4)*	2,4 (1,3÷3,3)	48,8 (46,5÷51,9)	48,5 (44,9÷50,8)
точка 3	1,5 (1,0÷2,2)*	2,6 (1,1÷3,1)	48,6 (44,6÷58,2)	52,5 (42,0÷61,2)
n. peroneus profundus (sinistra)				
точка 1	1,8 (1,3÷2,1)*	3,0 (1,8÷3,5)		
точка 2	1,7 (1,3÷2,0)*	2,7 (1,3÷3,3)	47,9 (45,2÷51,3)	46,1 (44,1÷50,2)
точка 3	1,7 (1,2÷2,1)*	2,6 (1,5÷3,1)	48,3 (44,5÷56,7)	47,6 (44,2÷57,7)
Оценка сенсорных волокон				
Исследуемый нерв	Амплитуда ПД S-ответа, мкВ (норма 5,0 – 30,0) Me (Q1÷Q3)		СРВ, м/с (норма > 40) Me (Q1÷Q3)	
	МН «+»	МН «-»	МН «+»	МН «-»
n. peroneus superficialis (dextra)	9,7 (7,3÷15,0)	12,5 (7,0÷13,2)	46,3 (43,9÷50,4)	48,3 (44,3÷54,9)
n. peroneus superficialis (sinistra)	9,8 (5,6÷15,0)	14,1 (5,8÷17,8)	46,7 (45,1÷50,0)	50,4 (47,2÷52,6)
n. suralis (dextra)	9,0 (6,5÷12,0)*	12,7 (9,8÷19,9)	45,3 (41,4÷48,8)	46,9 (44,0÷49,3)
n. suralis (sinistra)	9,2 (6,8÷12,7)	11,2 (9,7÷15,7)	44,3 (40,6÷50,0)	45,3 (42,4÷48,6)

Примечание: dextra: справа; sinistra: слева; n. tibialis – большеберцовый нерв; n. peroneus profundus – глубокий малоберцовый нерв; n. peroneus superficialis – поверхностный малоберцовый нерв; n. suralis – икроножный нерв. М-ответ – моторный ответ, S-ответ – сенсорный ответ, ПД – потенциал действия, СРВ – скорость распространения возбуждения, мВ - милливольт, м/с – метры в секунду, мкВ – микровольт. Где: *p<0,05 – при сравнении между подгруппами МН «+» и МН «-», МН – моторные нарушения.

При анализе полученных данных нами установлено, что в подгруппе больных, имеющих клинические признаки моторных нарушений выявлено отчётливое снижение амплитуды М-ответа при стимуляции точек проекции малоберцовых нервов в отличие от пациентов без клинических симптомов моторной дисфункции, у которых медиана значений практически соответствовала норме и между исследуемыми подгруппами были обнаружены статистически

обоснованные различия по данному показателю. Следовательно, можно констатировать факт того, что у детей с клиническими проявлениями моторной невропатии аксоны моторных волокон поражаются в бóльшей степени.

В целом, на основании полученных данных при анализе результатов ЭНМГ нами установлено, что у детей с ОЛЛ на фоне химиотерапии выявляются электрофизиологические признаки аксонального поражения моторных волокон малоберцовых нервов. Причём метод позволяет определить субклинические изменения, что свидетельствует о его достаточной информативности при оценке проводящей функции моторных волокон периферических нервов нижних конечностей. Несмотря на снижение амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов во всех исследуемых подгруппах наиболее выраженные изменения были зарегистрированы у детей, имеющих клинические признаки моторной полиневропатии. Необходимо отметить важный недостаток нейрофизиологического метода и нецелесообразность его применения для диагностики сенсорной невропатии, сопровождающейся болевым синдромом, которую связывают с поражением тонких нервных волокон [320]. Например, в изучаемой подгруппе детей с наличием сенсорных нарушений по данным ЭНМГ-исследования патологии со стороны сенсорных нервов выявлено не было, что характеризует несовершенство метода для комплексной диагностики полиневропатии.

Кроме того, дополнительно имеется ряд ограничений по применению электрофизиологического метода в детской практике, связанных с неприятными или болезненными ощущениями при электрической стимуляции нервов, особенностями психоэмоционального состояния ребёнка, имеющего онкогематологическое заболевание и получающего интенсивную химиотерапию, ассоциированную с различными чувствительными медицинскими манипуляциями. Дополнительно для получения правильных результатов необходимо максимальное расслабление мышцы при выполнении процедуры. По результатам нашей работы в 13,0% (n=11) случаев возникали трудности при проведении исследования в полном объёме, связанные с отказом детей от

процедуры или негативной реакцией, приводящей к психомоторному возбуждению ребёнка. Одновременно с этим для получения адекватных результатов при выполнении этого метода требуется соблюдение чётких условий таких как, определённый температурный режим в помещении, где проводится процедура, не ниже 26 С°, чтобы не охлаждались конечности пациента, целесообразность проведения исследования в одно и то же время дня. Несомненная значимость связана с длительностью выполнения методики, которая занимает не менее 30 минут [39]. Таким образом, перечисленные уязвимые стороны электрофизиологического метода снижают его диагностическую весомость для своевременного и достоверного выявления ВП у детей. Исходя из этого особенно актуальным является поиск информативных маркеров поражения периферической нервной системы, индуцированной химиотерапией, которые будут приемлемы в детском возрасте.

3.7 Характеристика биохимических показателей крови в исследуемой группе детей

Всем пациентам проводилось рутинное лабораторное обследование по основному заболеванию с контролем показателей крови. Поскольку биохимические показатели крови отражают состояние органов, участвующих в метаболизме противоопухолевых препаратов, соответственно, и токсичность химиотерапии нами проведён сравнительный анализ основных параметров биохимического исследования крови у детей в зависимости от развития ВП до назначения химиотерапии – исследование 1 и при завершении индукционного этапа на 36 день лечения – исследование 2 (Таблица 30). Трактование полученных результатов проводили в соответствии с региональными возрастными нормативными значениями, референтными интервалами.

Таблица 30 – Сравнительный анализ биохимических показателей крови у детей в зависимости от формирования ВП

Показатель/ единица измерения	Исследование 1 Ме (Q1÷Q3)		Исследование 2 Ме (Q1÷Q3)		р
	Подгруппа основная ВП «+» n=106	Подгруппа сравнения ВП «-» n=25	Подгруппа основная ВП «+» n=106	Подгруппа сравнения ВП «-» n=25	
Билирубин общий ммоль/л	7,5 (5,9÷10,4)	7,4 (5,2÷9,6)	11,3 ³ (8,8÷14,4)	10,4 ⁴ (8,4÷12,8)	p ₁ =0,454 p ₂ =0,241 p₃<0,001 p₄=0,022
Общий белок г/л	66,0 (60,0÷71,0)	66,0 (60,2÷69,7)	58,0 ³ (54,0÷61,0)	59,5 ⁴ (57,0÷62,7)	p ₁ =0,975 p ₂ =0,063 p₃<0,001 p₄=0,001
Альбумин г/л	37,5 (34,9÷41,0)	38,3 (36,7÷42,6)	37,9 (35,4÷39,9)	38,1 (35,6÷40,0)	p ₁ =0,399 p ₂ =0,963 p ₃ =0,696 p ₄ =0,572
Мочевина ммоль/л	3,5 (2,7÷4,5)	3,6 (3,0÷4,4)	3,8 (3,2÷5,3)	5,4 (2,2÷6,3)	p ₁ =0,940 p ₂ =0,850 p ₃ =0,356 p ₄ =0,144
Креатинин мкмоль/л	38,5 (29,2÷50,0)	38,0 (30,0÷53,0)	22,0 ³ (17,0÷32,0)	25,5 ⁴ (18,5÷33,2)	p ₁ =0,531 p ₂ =0,323 p₃<0,001 p₄<0,001
Глюкоза ммоль/л	5,1 (4,7÷5,9)	5,2 (4,7÷5,6)	4,3 (3,9÷4,7)	4,2 (3,9÷4,6)	p ₁ =0,954 p ₂ =0,870 p₃<0,001 p₄=0,002
АлТ МЕ/л	12,0 (10,0÷27,0)	14,0 (10,5÷19,7)	163,0 ³ (70,0÷374,0)	101,0 ⁴ (54,0÷382,0)	p ₁ =0,900 p ₂ =0,622 p₃<0,001 p₄<0,001
АсТ МЕ/л	32,0 (25,0÷52,0)	29,0 (24,5÷44,0)	48,5 ³ (28,0÷102,5)	45,0 (31,0÷88,5)	p ₁ =0,570 p ₂ =0,769 p₃=0,001 p ₄ =0,116
Амилаза МЕ/л	34,0 (25,0÷42,0)	30,0 (20,7÷39,7)	45,0 ³ (32,7÷58,7)	45,0 ⁴ (38,0÷67,5)	p ₁ =0,413 p ₂ =0,378 p₃=0,002 p₄=0,028
СРБ мг/л	9,4 (4,0÷28,7)	14,8 (3,9÷30,8)	1,5 ³ (0,5÷3,9)	1,1 ⁴ (0,4÷3,4)	p ₁ =0,709 p ₂ =0,407 p₃<0,001 p₄=0,045

Примечание: p₁ – при сравнении показателей в подгруппах ВП «+» и ВП «-» исследование 1; p₂ – при сравнении показателей в подгруппах ВП «+» и ВП «-» исследование 2; p₃ – при сравнении показателей в подгруппе ВП «+» исследование 1 и исследование 2; p₄ – при сравнении показателей в подгруппе ВП «-» исследование 1 и исследование 2.

До назначения химиотерапии биохимические показатели были в пределах нормативных значений и статистически значимо не отличались. Обращало на себя внимание увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) в обеих подгруппах, что отражает течение опухолевого и воспалительного процесса. При сравнительном анализе были отмечены существенные отличия при сопоставлении параметров до назначения химиотерапии и при завершении индукционного этапа. В обеих подгруппах зарегистрировано повышение содержания общего билирубина, но в пределах нормативных значений. При сравнении креатинина выявлено умеренное его снижение, что может быть связано с уменьшением мышечной массы из-за истощения на фоне течения ОЛЛ и недостатком физической активности при длительной гиподинамии пациентов с учётом продолжительного нахождения в условиях стационара. Одновременно с этим установлено понижение общего белка в обеих подгруппах. Помимо этого, зафиксировано значимое повышение уровня фермента, отражающего повреждение паренхимы печени, аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 13,5 раза в подгруппе основной и в 7,2 раза в подгруппе сравнения. Такое преобладающее изменение показателя в подгруппе детей с ВП свидетельствует о более весомом проявлении гепатотоксичности у этой категории пациентов, что подтверждается дополнительным статистически значимым повышением аспартатаминотрансферазы (АСТ) у пациентов с ВП в отличие от детей без ВП. Поскольку винкристин метаболизируется в печени, соответственно, выраженные изменения показателей характеризующих гепатотоксичность среди больных с ВП косвенно могут определять увеличение нейротоксичности препарата. Существенное снижение СРБ в обеих подгруппах до нормативных значений характеризует эффективность терапии основного заболевания. По другим биохимическим показателям изменения соответствовали референтным интервалам.

Таким образом, полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о связи между поражением паренхимы печени, которое приводит к нарушению метаболизма винкристина, и увеличению его нейротоксичности, что определяет роль общей токсической реакции организма в ответ на химиотерапию.

3.8 Оценка состояния детей с винкристиновой полиневропатией на этапе катamnестического наблюдения

Нами проведено катamnестическое наблюдение детей проспективной группы, продолжительность которого составила 728,0 (605,5÷728,0) дней. На протяжении мониторинга пациенты продолжали получать химиотерапию по основному заболеванию, включая винкристин. По протоколу схема назначения препарата на консолидирующем этапе лечения и поддерживающей терапии осуществлялась через каждые 6 недель во время 2-х недельной реиндукции с частотой 1 раз в неделю.

За период наблюдения у 62,2% (n=66) детей симптомы полиневропатии на фоне химиотерапии рецидивировали. Исходя из числа детей с повторяющимися событиями, ранжирование пациентов по количеству эпизодов ВП было следующим: 2 – 66,7% (n=44); 3 – 15,2% (n=10); 4 – 10,6% (n=7); 5 – 3,0% (n=2); 6 – 1,5% (n=1) и 7 – 3,0% (n=2). При этом у половины больных 57,6% (n=38) возникали сенсорные расстройства, у 33,3% (n=22) детей рецидивировали эпизоды моторных нарушений и у 6-и человек (9,1%) симптомы вегетативной дисфункции. Среди сенсорных нарушений у большинства больных 60,5% (n=23) за период наблюдения зарегистрировано два эпизода, у 15,8% (n=6) и 13,2% (n=5) детей по три и четыре эпизода соответственно. У 4-х человек (10,5%) отмечалось от пяти до семи рецидивов сенсорных нарушений. По моторным расстройствам, также преобладали больные, имеющие два эпизода 72,7% (n=16), у 4-х человек нарушения повторялись трижды и у 2-х пациентов наблюдалось по четыре и пять событий ВП соответственно. По рецидиву вегетативных симптомов у 5-и детей отмечалось два эпизода и у одного ребёнка четыре эпизода за весь период химиотерапии. Соответственно, из общего числа повторных эпизодов (n=109) преобладали те, которые проявлялись сенсорными расстройствами – 64,2% (n=70), практически каждое третье событие ВП 28,5% (n=31) характеризовалось моторными нарушениями. Частота рецидивирующих случаев с симптомами вегетативной дисфункции составила 7,3% (n=8). Поскольку у больных преимущественно

повторялись сенсорные и моторные нарушения, мы провели анализ распределения эпизодов ВП в зависимости от их регистрации на разных этапах лечения. Как показано на рисунке 7 в большинстве случаев рецидивы манифестировали на консолидирующей терапии со снижением числа пациентов к концу данного этапа лечения. Так, количество детей, имеющих сенсорные и моторные расстройства, распределилось следующим образом: у 14 и 6 человек на консолидации фаза 1 (К1), у 14 и 8 детей на консолидации фаза 2 (К2) и на этапе консолидация фаза 3 (К3) у 9 и 4 пациентов соответственно. В динамике во время поддерживающей терапии наблюдалось уменьшение числа повторных эпизодов. В процессе мониторинга на этапе поддерживающего лечения (с П1 по П8) число рецидивов с сенсорными нарушениями составило 10, 7, 5, 3, 3, 1, 2 и 2. Количество зарегистрированных случаев с моторными симптомами было практически одинаковым и составило 3, 1, 3, 0, 2, 2, 2 и 0 человек на каждом из периодов соответственно.

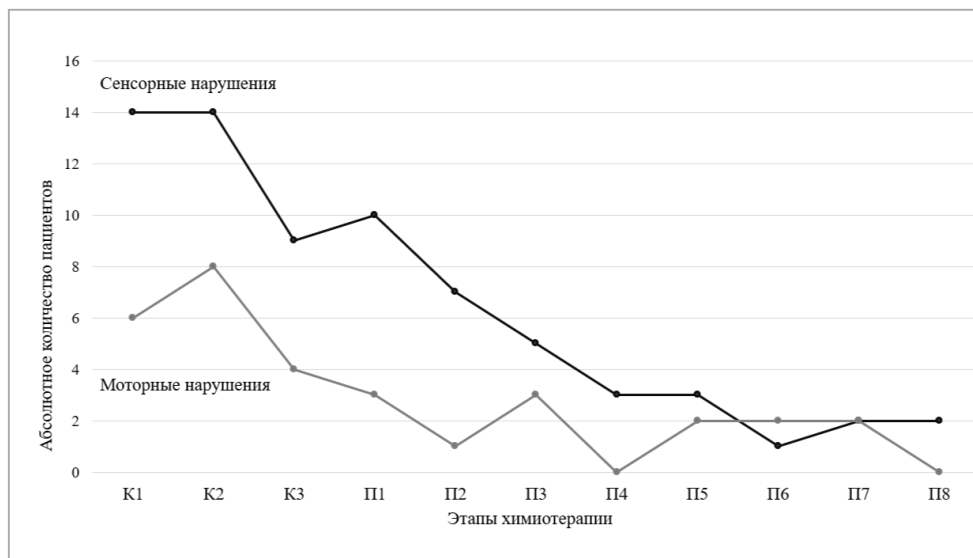


Рисунок 7 – Общее количество пациентов с повторными эпизодами ВП разных этапах химиотерапии (К – консолидирующий этап, П – поддерживающий этап)

В процессе исследования у пациентов с ВП были проанализированы показатели ЭНМГ по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов в зависимости от длительности химиотерапии, контрольные точки проведения ЭНМГ-методики были следующие: консолидирующий этап фаза 1 (К1) – 85 день, поддерживающая терапия

(П4) – 420 день и окончание лечения (П8) – 728 день. Показатели ЭНМГ-исследования в зависимости от этапов химиотерапии представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Сравнительный анализ ЭНМГ-показателей у пациентов с полиневропатией в зависимости от этапов химиотерапии

Оценка моторных волокон						
Исследуемый нерв	Амплитуда М-ответа, мВ (норма > 3,0) Ме (Q1÷Q3)			СРВ, м/с (норма > 40) Ме (Q1÷Q3)		
	К1 n=52	П4 n=38	П8 n=23	К1 n=52	П4 n=38	П8 n=23
n. tibialis (dextra)	7,7 (5,5÷9,7)	7,7 (5,7÷9,5)	8,4² (5,9÷11,0)	49,1 (46,7÷52,6)	48,1 (45,2÷53,2)	49,0 (47,3÷54,8)
n. tibialis (sinistra)	6,7 (4,9÷8,7)	6,0 (5,0÷9,5)	7,2 (5,3÷9,2)	48,8 (45,8÷53,3)	47,6 (45,7÷52,4)	52,5³ (49,7÷56,2)
n. peroneus profundus (dextra) точка 1	1,7 (1,0÷2,8)	2,1 (1,0÷2,9)	2,0 (1,6÷3,0)			
точка 2	1,5 (0,9÷2,6)	1,8 (0,9÷2,7)	1,9 (1,5÷2,9)	48,5 (45,1÷50,7)	49,4 (46,4÷51,2)	49,5 (47,6÷53,0)
точка 3	1,5 (1,0÷2,6)	1,5 (0,9÷2,7)	1,8 (1,2÷2,5)	49,3 (45,2÷53,0)	50,0 (44,4÷56,7)	47,7 (46,3÷49,4)
n. peroneus profundus (sinistra) точка 1	1,7 (1,0÷2,3)	1,8 (1,3÷2,3)	2,1 (1,4÷3,0)			
точка 2	1,6 (1,0÷2,2)	1,7 (1,0÷2,1)	2,0 (1,4÷2,5)	48,3 (45,2÷52,1)	48,1 (46,3÷50,0)	48,0 (46,7÷50,1)
точка 3	1,5 (0,7÷2,2)	1,7 (1,1÷2,2)	2,1 (1,4÷2,4)	46,6 (44,6÷50,0)	47,7 (44,4÷53,1)	50,2 (46,6÷56,1)
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)		
n. peroneus superficialis(dextra)	8,9 (5,5÷12,4)	8,3 (5,1÷13,5)	8,5 (4,9÷14,7)	47,2 (43,9÷51,9)	48,6 (45,3÷51,2)	48,6 (46,0÷52,5)
n. peroneus superficialis (sinistra)	7,4 (5,0÷10,6)	9,0 (6,5÷11,8)	7,4 (6,6÷13,1)	48,2 (42,9÷53,5)	47,2 (45,2÷52,0)	48,5 (43,2÷50,8)
n. suralis (dextra)	10,1 (7,2÷14,1)	10,9 (7,7÷13,6)	8,6 (6,9÷13,6)	44,7 (41,3÷48,8)	46,1 (43,0÷50,0)	47,3 (44,6÷49,5)
n. suralis (sinistra)	9,1 (6,7÷12,5)	9,5 (7,1÷13,4)	8,8 (6,4÷11,5)	43,1 (40,8÷46,6)	46,1 (41,9÷50,0)	47,3 (45,3÷54,8)

Примечание: ¹p<0,05 – при сравнении между К1 и П4, ²p<0,05 – при сравнении между К1 и П8, ³p<0,05 – при сравнении между П4 и П8. Где: К – консолидирующий этап, П – поддерживающий этап лечения.

Необходимо отметить, что на всех этапах специфического лечения выявлено снижение амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов

во всех трёх точках и при сравнительном анализе результатов в зависимости от продолжительности химиотерапии показатели статистически значимо не отличались. По остальным параметрам отклонений от нормативных значений не зафиксировано. Соответственно, полученные данные позволили сделать заключение от том, что на протяжении длительной химиотерапии отмечается стойкая аксонопатия с вовлечением малоберцовых нервов.

Отдельного внимания заслуживала категория пациентов с необратимыми неврологическими нарушениями, приводящими к формированию двигательного дефицита, связанного с парезом конечностей. Частота встречаемости таких детей составила 8,5% (n=9), при этом в 7-и случаях моторные расстройства являлись следствием первого события ВП и у 2-х пациентов результатом рецидива. Из числа пациентов с необратимыми двигательными нарушениями два ребёнка выбыли из исследования в связи с летальным исходом, связанным с прогрессированием ОЛЛ и развитием осложнений.

В таблице 32 представлена общая балльная оценка по шкале NIS-LL при динамическом наблюдении среди детей с необратимыми двигательными нарушениями, прошедших все этапы химиотерапевтического лечения. Обращает на себя внимание высокий балл в дебюте необратимого события у большинства больных и медленная положительная динамика со снижением общего балла. Причём у 2-х детей к завершению химиотерапии общий балл сохранялся высоким.

Таблица 32 – Динамика общего балла по шкале NIS-LL у больных с необратимыми двигательными нарушениями на разных этапах химиотерапии

№ пациента	Этап химиотерапии								
	И	К1	К2	К3	П1	П2	П4	П6	П8
1	29,5	29,5	28	28	27	27	20	20	20
2	13	0	0	0	20	26	26	20	20
3	21	21	21	21	20	18	12	12	12
4	14	14	12	10	10	10	8	8	8
5	14	14	14	14	14	10	10	10	10
6	17	17	17	14	14	12	12	10	10
7	12	0	0	14	14	14	12	10	10

Примечание: И – индукционный этап, К – консолидирующий этап, П – поддерживающий этап лечения.

Среди детей с необратимыми двигательными нарушениями 2 человека выбыли из исследования в связи с летальным исходом по основному заболеванию. У одного ребёнка ВП манифестировала на консолидирующем этапе фаза 2 (110 день химиотерапии) и проявлялась выраженным периферическим нижним парапарезом с общим баллом по шкале NIS-LL 27 баллов. За период наблюдения, продолжительность которого составила 261 дней (9 мес.), на фоне развившегося сверххранного костномозгового рецидива симптомы сохранялись с медленной положительной динамикой со снижением балла по шкале NIS-LL до 22 баллов при проведении курсов нейрометаболической и реабилитационной терапии. У второго пациента симптомы ВП появились после окончания индукционного этапа химиотерапии и сохранялись во время всего периода наблюдения, течение ВП у данного ребёнка представлено в описанном клиническом случае.

Клинический пример. Пациент Б., 13 лет с диагнозом ОЛЛ, В-клеточный вариант получал химиотерапию по протоколу. В период индукции пять введений винкристина по схеме в максимально допустимой дозе. Через 15 дней после завершения индукционного этапа появилась слабость в нижних конечностях с отрицательной динамикой в течение 2-х недель, которая привела к выраженному ограничению двигательной активности преимущественно в правой нижней конечности с отсутствием опоры и самостоятельной ходьбы. При оценке неврологического статуса: в двигательной сфере – в нижних конечностях объём активных движений ограничен, слева возможны движения против силы тяжести при полном устранении внешнего сопротивления (мышечная сила 3 балла), справа сохранены частичные движения в суставах, но не может поднять ногу с отрывом от горизонтальной поверхности (мышечная сила 2 балла). Отсутствует опора на правую ногу и самостоятельная ходьба. Мышечный тонус в нижних конечностях снижен. Сухожильные рефлексы (коленный и ахиллов) слева снижены, справа не вызываются. При оценке чувствительной сферы: гипестезия по заднебоковой поверхности голени с обеих сторон. Интегральная оценка по шкале NIS-LL составила 35 баллов. По данным ЭНМГ-исследования выявлены

признаки моторной аксональной невропатии малоберцовых и большеберцовых нервов (Таблица 33). Поставлен диагноз: «Лекарственная моторно-сенсорная полиневропатия, индуцированная винкристином, 35 баллов по шкале NIS-LL, 3-я степень токсичности по шкале СТАСЕ. Нижний периферический парализ с акцентом справа. Синдром чувствительных нарушений по полиневритическому типу». Проведен комплекс медикаментозной и традиционной реабилитационной терапии в течение 1 месяца с медленной положительной динамикой и частичным восстановлением функции конечностей. Мальчик начал ходить в пределах палаты с поддержкой одного постороннего лица, расширился объем активных движений в правой нижней конечности с появлением движения в ней против силы тяжести при полном устранении внешнего сопротивления (сила мышц 3 балла), частично увеличился объем движений в виде сгибания и разгибания в суставах. Сохранялась мышечная гипотония, сухожильная арефлексия, появилась гипотрофия мышц бедра и голени справа. Общий балл по шкале NIS-LL снизился до 28. В последующем на фоне прогрессирования ОЛЛ с развитием сверххранного костномозгового рецидива и продолжения высокодозной интенсивной полихимиотерапии, включающей винкристин, отмечалось нарастание степени пареза в нижних конечностях со снижением мышечной силы до 2-х баллов слева и 1-го балла справа в проксимальных и дистальных отделах. При проведении ЭНМГ-исследования отрицательная динамика до выраженных отклонений со стороны амплитуды М-ответа и присоединением демиелинизирующего характера поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов (Таблица 33). За период наблюдения, продолжительность которого составила 364 дней (12 мес.), неоднократно проводились курсы нейрометаболической и восстановительной терапии без существенной динамики по неврологическому состоянию. Ребёнку присвоен статус пациента, нуждающегося в паллиативной помощи.

Таким образом, в представленном клиническом случае показано развитие у пациента тяжёлой ВП, которая характеризовалась моторными нарушениями, нарастающими за период наблюдения и приведшими к формированию выраженного двигательного дефицита. Следует отметить отсутствие эффекта от

назначенной медикаментозной и реабилитационной терапии. Не исключено, что развитие сверхраннего рецидива ОЛЛ повлияло на исход неврологического осложнения.

Таблица 33 – Результаты ЭНМГ-исследования пациента Б.

Оценка моторных волокон						
Исследуемый нерв	Амплитуда М-ответа, мВ (норма > 3,0)			СРВ, м/с (норма > 40)		
	03.11.20г.	01.12.20г.	05.05.21г.	03.11.20г.	01.12.20г.	05.05.21г.
n. tibialis (dextra)						
точка 1	0,4	0,1	0,0	44,1	32,9	0
точка 2	0,2	0,1	0,0			
n. tibialis (sinistra)						
точка 1	2,7	0,8	0,0	46,2	34,5	0
точка 2	2,2	0,6	0,0			
n. peroneus profundus (dextra)						
точка 1	0,2	0,1	0,0			
точка 2	0,1	0,0	0,0	43,8	39,4	0
точка 3	0,1	0,0	0,0	42,3	33,1	
n. peroneus profundus (sinistra)						
точка 1	0,4	0,2	0,2			
точка 2	0,3	0,0	0,0	40,1	36,9	0
точка 3	0,3	0,0	0,0	44,1	23,6	
Оценка сенсорных волокон						
Исследуемый нерв	Амплитуда ПД S-ответа, мкВ (норма 5,0 – 30,0)			СРВ, м/с (норма > 40)		
	03.11.20г.	01.12.20г.	05.05.21г.	03.11.20г.	01.12.20г.	05.05.21г.
n. peroneus superficialis (dextra)	11,2	8,4	1,8	41,7	40,0	46,8
n. peroneus superficialis (sinistra)	6,6	4,4	1,0	42,2	40,5	49,2
n. suralis (dextra)	8,2	10,9	1,9	39,0	37,0	42,7
n. suralis (sinistra)	9,8	6,7	2,7	36,4	36,0	47,0

Резюме

В целом, по результатам нашего исследования развитие ВП наблюдалось у 81,0% детей с ОЛЛ, получающих винкристин. Причём в большинстве случаев заболевание дебютировало на индукционном этапе химиотерапии. Особенно следует выделить первый и второй лечебный циклы, когда манифестация ВП была самой частой и достигала 72,2%. Медианный срок появления неврологических симптомов составил 16 (11÷21) дней от начала химиотерапии. При изучении факторов риска, связанных с клинико-демографическими параметрами, нами не выявлено предикторов, которые бы могли иметь прогностическую значимость в отношении определения групп с высоким и низким риском развития ВП. Однако, мы установили ассоциацию генетического маркера с ВП и показали, что однонуклеотидный полиморфизм rs924607 в гене *CEP72* связан с повышенным риском манифестации ВП. Причём роль изолированного носительства в её развитии тоже значима и наличие у пациентов генотипа СТ или ТТ увеличивает вероятность дебюта нейротоксического осложнения в 1,41–5,99 раза ($p=0,004$) по сравнению с детьми, имеющими генотип СС. Дополнительно полученные значения диагностических характеристик лабораторного теста, направленного на идентификацию изучаемого генетического маркера, показали его достаточную диагностическую информативность, что даёт основание использовать его для скринингового обследования, направленного на выявление детей, имеющих предрасположенность к ВП.

Клиническая картина ВП сопровождалась широким диапазоном неврологических нарушений с выделением трёх категорий: сенсорные, моторные и вегетативные. В большинстве случаев (67,9%) отмечалось сочетание симптомов, причём сенсорные и моторные расстройства преобладали и встречались в равной степени у 70,7% пациентов. Из общего числа детей с ВП у 82,1% больных симптоматика характеризовалась поражением нижних конечностей. При этом со стороны чувствительной сферы преобладали симптомы раздражения в виде боли и парестезий. Среди распространённых двигательных

проявлений следует отметить развитие дистальных парезов с поражением мышц перонеальной группы. По шкале токсичности СТСАЕ преобладали больные, имеющие неврологические нарушения 2 степени (66,0%). У трети пациентов (30,2%) симптомы ВП соответствовали 3 степени токсичности. Следует отметить, что у 45,1% детей присоединение ВП требовало проведения корректирующих мероприятий в отношении винкристина. ВП имела рецидивирующий характер течения у 62,2% пациентов. Причём у половины детей (57,6%) повторные симптомы сопровождались сенсорными расстройствами и у трети (33,3%) – двигательными нарушениями. В большинстве случаев рецидивы манифестировали на консолидирующей терапии со снижением числа пациентов к концу данного этапа лечения. В целом, клинические проявления ВП были обратимые, однако, электрофизиологические изменения характеризовались стойкой моторной аксонопатией малоберцовых нервов, сохраняющейся на протяжении всего периода противоопухолевого лечения. В структуре исходов у 8,5% детей формировались последствия, связанные с двигательным дефицитом.

ГЛАВА 4 ЦИТОКИНОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ, ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

4.1 Сравнительный анализ содержания цитокинов плазмы крови и ликвора у детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии при динамическом наблюдении

Одна из задач настоящего исследования была связана с анализом оценки содержания цитокинов плазмы крови и ликвора у детей с ВП. С помощью иммунохимического исследования определяли разнонаправленные биологические маркеры из числа интерлейкинов, хемокинов и факторов роста. Следует отметить, что в плазме крови уровни таких цитокинов, как IL-1 α , IL-1RA, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21, IL-31, GM-CSG, TNF- α , β , IFN- α , γ выявлялись в небольшом количестве образцов или имели 0,0 значения. В ликворе не определялась большая часть изучаемых цитокинов, кроме IL-7, MCP-1, Eotaxin, IL-8, IP-10, SDF-1 α , HGF, LIF и SCF, что, вероятно, связано с характером проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Начальный этап исследования цитокинового состава плазмы крови был связан с оценкой про- и противовоспалительных интерлейкинов. В таблице 34 представлен сравнительный анализ исходного уровня интерлейкинов до назначения химиотерапии (исследование 1) и их содержания после окончания индукционного этапа лечения, то есть на 36 день химиотерапии (исследование 2) в группах детей в зависимости от формирования ВП (подгруппа основная ВП «+» и подгруппа сравнения ВП «-»). Нами установлена склонность к повышению первичной концентрации практически всех интерлейкинов у пациентов, развивших клинику ВП, в отличие от тех больных, у которых не наблюдалось поражения периферической нервной системы. Следует обратить внимание на интерлейкин 13 (IL-13), его содержание статистически значимо отличалось и было выше в 2,3 раза ($p=0,042$) в подгруппе основной, чем в подгруппе сравнения. При исследовании интерлейкинов через 1 месяц, при завершении индукционного этапа химиотерапии, выявлено повышение концентрации интерлейкинов

разнонаправленного действия, причём у детей без ВП отмечалось статистически значимое увеличение как провоспалительных (IL-1 β , IL-2, IL-12, IL-15, IL-17), так и противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-13, IL-22, IL-27). В подгруппе пациентов с ВП в динамике прослеживалась тенденция к нарастанию провоспалительных интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-12, IL-17) и противовоспалительных (IL-22, IL-27) без статистически значимых отличий при сравнении с исходным уровнем.

Таблица 34 – Сравнительный анализ интерлейкинов плазмы крови у детей в зависимости от формирования ВП

Показатель пг/мл	Исследование 1 Me (Q1÷Q3)		Исследование 2 Me (Q1÷Q3)		p
	Подгруппа основная ВП «+» n=15	Подгруппа сравнения ВП «-» n=12	Подгруппа основная ВП «+» n=15	Подгруппа сравнения ВП «-» n=12	
IL-1 β	35,0 (21,3÷54,8)	19,5 (9,4÷33,4)	106,7 (65,3÷113,8)	70,5⁴ (56,7÷103,9)	p ₁ =0,201 p ₂ =0,365 p ₃ =0,144 p₄=0,043
IL-2	49,4 (28,4÷63,4)	27,1 (10,7÷38,3)	81,8 (63,5÷112,5)	61,7⁴ (48,4÷104,5)	p ₁ =0,240 p ₂ =0,684 p ₃ =0,144 p₄=0,043
IL-4	6,5 (0,0÷49,6)	0,0 (0,0÷0,0)	44,0 (13,8÷99,5)	35,5⁴ (12,8÷98,4)	p ₁ =0,294 p ₂ =0,928 p ₃ =0,285 p₄=0,043
IL-6	64,7 (47,4÷194,9)	42,9 (23,6÷51,1)	86,4 (58,2÷121,7)	70,2 (52,8÷126,7)	p ₁ =0,201 p ₂ =0,928 p ₃ =1,000 p ₄ =0,500
IL-10	6,9 (4,4÷27,5)	7,9 (1,1÷13,2)	10,6 (7,0÷15,6)	8,5 (6,5÷10,7)	p ₁ =0,669 p ₂ =0,526 p ₃ =1,000 p ₄ =0,893
IL-12	12,8 (6,0÷12,8)	6,6 (4,7÷8,9)	22,7 (15,1÷34,6)	19,0⁴ (13,0÷28,6)	p ₁ =0,336 p ₂ =0,497 p ₃ =0,144 p₄=0,043
IL-13	8,8¹ (6,4÷12,9)	3,8 (2,6÷5,4)	20,0 (10,1÷26,3)	15,6⁴ (11,4÷18,7)	p₁=0,042 p ₂ =0,469 p ₃ =0,285 p₄=0,043

Продолжение таблицы 34

IL-15	66,3 (31,6÷108,9)	41,8 (22,9÷74,9)	93,5 (75,4÷133,5)	89,6⁴ (77,7÷108,7)	p ₁ =0,670 p ₂ =0,618 p ₃ =0,273 p₄=0,043
IL-17	26,6 (7,4÷40,4)	17,6 (2,9÷27,9)	65,2 (46,3÷83,4)	46,1⁴ (35,2÷62,3)	p ₁ =0,593 p ₂ =0,189 p ₃ =0,144 p₄=0,043
IL-18	214,3 (180,8÷264,9)	114,1 (79,4÷282,3)	195,5 (180,5÷261,4)	187,6 (153,1÷213,7)	p ₁ =0,286 p ₂ =0,342 p ₃ =1,000 p ₄ =0,893
IL-22	313,3 (120,0÷469,0)	159,6 (54,5÷294,2)	508,7 (357,6÷602,4)	415,1⁴ (333,5÷460,7)	p ₁ =0,336 p ₂ =0,390 p ₃ =0,068 p₄=0,043
IL-23	102,9 (46,9÷169,8)	90,3 (1,7÷187,3)	135,1 (103,7÷309,2)	150,8 (66,0÷183,0)	p ₁ =0,669 p ₂ =0,365 p ₃ =0,465 p ₄ =0,893
IL-27	139,6 (43,2÷327,9)	25,3 (0,0÷154,6)	411,0 (251,3÷674,9)	329,7⁴ (232,2÷561,1)	p ₁ =0,281 p ₂ =0,684 p ₃ =0,144 p₄=0,043

Примечание: p₁ – при сравнении показателей в подгруппах ВП «+» и ВП «-» исследование 1; p₂ – при сравнении показателей в подгруппах ВП «+» и ВП «-» исследование 2; p₃ – при сравнении показателей в подгруппе ВП «+» исследование 1 и исследование 2; p₄ – при сравнении показателей в подгруппе ВП «-» исследование 1 и исследование 2.

Впоследствии мы оценили уровни хемокинов плазмы крови с последующим аналогичным сравнением показателей. При анализе полученных данных статистически значимых различий между исследуемыми подгруппами по изучаемым параметрам выявлено не было (Таблица 35). Однако прослеживалась тенденция к повышению содержания CCL2/MCP-1 и CXCL8/IL-8 при завершении индукционного этапа лечения у больных в подгруппе основной в отличие от тех пациентов, которые вошли в подгруппу сравнения. Поскольку хемокины относятся к семейству цитокинов, играющих важную роль в иммунных реакциях, активируя гранулоциты и высвобождение других провоспалительных цитокинов, соответственно, склонность к повышению показателей у больных с ВП может свидетельствовать об их участии в процессах нейровоспаления.

Таблица 35 – Сравнительный анализ хемокинов в плазме крови у детей в зависимости от формирования ВП

Показатель пг/мл	Исследование 1 Ме (Q1÷Q3)		Исследование 2 Ме (Q1÷Q3)		p
	Подгруппа основная ВП «+» n=15	Подгруппа сравнения ВП «-» n=12	Подгруппа основная ВП «+» n=15	Подгруппа сравнения ВП «-» n=12	
CCL2 (MCP-1)	562,2 (342,3÷2002,3)	553,7 (444,8÷688,6)	341,2 (312,1÷493,0)	197,1 (159,5÷319,4)	p ₁ =1,000 p ₂ =0,063 p ₃ =0,465 p ₄ =0,080
CCL3 (MIP-1 α)	31,9 (21,3÷38,1)	11,1 (7,9÷30,4)	14,4 (10,0÷21,0)	15,2 (11,0÷19,6)	p ₁ =0,240 p ₂ =0,964 p ₃ =0,068 p ₄ =0,059
CCL4 (MIP-1 β)	53,9 (24,2÷156,3)	12,9 (0,0÷33,6)	72,4 (23,4÷92,8)	51,9 (24,37÷67,6)	p ₁ =0,226 p ₂ =0,617 p ₃ =1,000 p ₄ =0,715
CCL5 (RANTES)	760,0 (441,8÷835,7)	377,7 (234,7÷468,1)	477,4 (368,8÷557,8)	385,2 (306,7÷715,7)	p ₁ =0,394 p ₂ =0,964 p ₃ =0,273 p ₄ =0,686
CCL11 (Eotaxin)	86,7 (49,5÷116,3)	50,7 (41,9÷63,6)	64,7 (57,0÷90,9)	59,2 (54,3÷79,0)	p ₁ =0,286 p ₂ =0,751 p ₃ =0,465 p ₄ =0,225
CXCL1 (GRO α)	101,6 (52,3÷217,1)	46,1 (31,7÷61,2)	70,1 (51,4÷92,8)	61,0 (43,6÷70,6)	p ₁ =0,088 p ₂ =0,469 p ₃ =0,465 p ₄ =0,893
CXCL8 (IL-8)	53,4 (21,8÷159,9)	67,8 (11,1÷172,6)	59,5 (36,3÷75,5)	30,8 (19,4÷34,3)	p ₁ =0,670 p ₂ =0,134 p ₃ =0,273 p ₄ =0,075
CXCL10 (IP-10)	199,2 (100,2÷362,3)	188,9 (127,3÷243,9)	264,5 (186,1÷300,1)	132,0 (80,6÷164,1)	p ₁ =1,000 p ₂ =0,113 p ₃ =1,000 p ₄ =0,225
CXCL12 (SDF-1 α)	2237,3 (1666,0÷2669,0)	1743,1 (1288,5÷1834,9)	1722,6 (1699,8÷2048,7)	1665,7 (1437,1÷1742,9)	p ₁ =0,240 p ₂ =0,221 p ₃ =0,273 p ₄ =0,500

Примечание: p₁ – при сравнении показателей в подгруппах ВП «+» и ВП «-» исследование 1; p₂ – при сравнении показателей в подгруппах ВП «+» и ВП «-» исследование 2; p₃ – при сравнении показателей в подгруппе ВП «+» исследование 1 и исследование 2; p₄ – при сравнении показателей в подгруппе ВП «-» исследование 1 и исследование 2.

Дополнительно мы изучали факторы роста в плазме крови и проводили их оценку на следующих этапах: исследование 1 – до начала химиотерапии, исследование 2 – индукционный этап (36 день химиотерапии), исследование 3 – консолидирующий этап (85 день химиотерапии), исследование 4 – поддерживающий этап (420 день химиотерапии). При сравнительном анализе результатов первичного исследования, то есть исходно до назначения химиотерапии, статистически значимых различий между показателями у детей в подгруппах в зависимости от развития ВП не выявлено (Таблица 36).

Таблица 36 – Сравнительный анализ уровня факторов роста в плазме крови у детей до назначения химиотерапии в зависимости от формирования ВП

Показатель пг/мл	Подгруппа основная ВП «+» Me (Q1÷Q3) n=15	Подгруппа сравнения ВП «-» Me (Q1÷Q3) n=12	p
NGF-β	22,7 (22,3÷25,6)	22,1 (11,3÷64,4)	0,419
BDNF	284,3 (97,4÷628,3)	370,5 (95,4÷463,8)	0,884
EGF	20,0 (8,7÷49,2)	21,6 (5,3÷45,5)	0,643
FGF-2	27,0 (10,4÷56,2)	12,4 (1,5÷66,7)	0,326
HGF	92,3 (7,2÷236,1)	279,0 (7,2÷480,7)	0,250
LIF	25,5 (12,7÷37,8)	6,3 (5,6÷25,9)	0,164
PDGF-BB	645,3 (365,2÷995,6)	580,8 (229,8÷666,3)	0,435
PIGF	68,1 (35,5÷125,6)	41,1 (11,9÷99,5)	0,380
SCF	7,5 (4,3÷14,4)	6,5 (3,7÷27,2)	0,625
VEGF-A	175,3 (17,1÷498,6)	140,1 (35,0÷375,3)	0,494
VEGF-D	16,3 (2,0÷40,8)	4,9 (1,0÷16,6)	0,226

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между подгруппами.

В последующем нами проведён анализ изучаемых факторов роста плазмы крови у детей в обеих подгруппах в динамике на разных этапах химиотерапии. В таблице 37 представлены результаты сравнительного анализа показателей среди пациентов с ВП. Отмечено, что при завершении индукционного этапа лечения (исследование 2) наблюдалось статистически значимое повышение следующих факторов роста: эпидермальный фактор роста (EGF) в 3,8 раза (p=0,006), тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB) в 3,8 раза (p=0,013), фактор

стволовых клеток (SCF) в 4 раза ($p=0,008$) и васкулоэндотелиальный фактор роста D (VEGF-D) в 3,9 раза ($p=0,016$). При оценке указанных параметров в динамике на этапах консолидирующей и поддерживающей химиотерапии, исследование 3 и 4 соответственно, сохранялась стабильно высокая концентрация при сравнении с исходным уровнем. Кроме того, на этапе консолидации статистически значимо повышались нейротрофический фактор мозга (BDNF) в 3,4 раза ($p=0,009$), фактор роста гепатоцитов (HGF) в 5,4 раза ($p=0,003$), фактор ингибирования лейкозных клеток (LIF) в 1,8 раза ($p=0,028$), плацентарный фактор роста (PIGF) в 2,0 раза ($p=0,001$) и на поддерживающем этапе уровни этих показателей оставались высокими при сравнении с начальными значениями. Содержание фактора роста нервов (NGF- β), фактора роста фибробластов 2 (FGF-2) и васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) статистически значимо не отличалось при сравнительном анализе на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 37 – Сравнительный анализ уровня факторов роста плазмы крови у детей с ВП на фоне химиотерапии в динамике

Показатель пг/мл	Исследование 1 Me (Q1÷Q3) n=15	Исследование 2 Me (Q1÷Q3) n=15	Исследование 3 Me (Q1÷Q3) n=15	Исследование 4 Me (Q1÷Q3) n=15	p
NGF- β	22,7 (22,3÷25,6)	26,2 (21,9÷29,3)	26,5 (22,7÷109,6)	29,3 (24,6÷31,8)	$p_1=0,131$ $p_2=0,084$ $p_3=0,310$ $p_4=0,443$ $p_5=0,345$
BDNF	284,3 (97,4÷628,3)	281,7 (178,9÷679,2)	980,2² (454,3÷2005,9)	1630,5 (718,7÷2756,6)	$p_1=0,424$ $p_2=0,009$ $p_3=0,123$ $p_4=0,169$ $p_5=0,249$
EGF	20,0 (8,7÷49,2)	77,9¹ (55,1÷141,0)	137,3² (103,6÷172,8)	192,1³ (91,5÷299,5)	$p_1=0,006$ $p_2=0,002$ $p_3=0,050$ $p_4=0,241$ $p_5=0,249$
FGF-2	27,0 (10,4÷56,2)	56,8 (42,4÷104,0)	56,8 (41,4÷87,3)	75,4 (53,6÷119,2)	$p_1=0,131$ $p_2=0,311$ $p_3=0,161$ $p_4=0,878$ $p_5=0,173$

Продолжение таблицы 37

HGF	92,3 (7,2÷236,1)	408,6 (7,2÷485,4)	503,6² (350,3÷1006,1)	521,5³ (465,6÷657,3)	p ₁ =0,128 p₂=0,003 p₃=0,012 p ₄ =0,139 p ₅ =0,173
LIF	25,5 (12,7÷37,8)	44,2 (9,6÷66,4)	47,5² (30,3÷72,7)	91,0³ (77,8÷105,0)	p ₁ =0,083 p₂=0,028 p₃=0,012 p ₄ =0,594 p ₅ =0,116
PDGF-BB	645,3 (365,2÷995,6)	1396,8¹ (1072,0÷2166,6)	2743,9² (2110,7÷3308,3)	1754,9³ (1543,3÷3043,9)	p₁=0,013 p₂=0,001 p₃=0,025 p ₄ =0,074 p ₅ =0,463
PIGF	68,1 (35,5÷125,6)	93,3 (72,5÷136,9)	142,6² (127,0÷210,1)	148,6³ (89,7÷207,7)	p ₁ =0,241 p₂=0,001 p₃=0,043 p ₄ =0,114 p ₅ =0,345
SCF	7,5 (4,3÷14,4)	16,1¹ (10,7÷21,3)	20,2² (14,5÷24,1)	16,6³ (16,2÷34,0)	p₁=0,008 p₂=0,028 p₃=0,036 p ₄ =0,139 p ₅ =0,463
VEGF-A	175,3 (17,1÷498,6)	72,9 (61,9÷252,2)	178,2 (138,4÷228,5)	175,3 (136,9÷365,6)	p ₁ =0,929 p ₂ =0,196 p ₃ =0,123 p ₄ =0,878 p ₅ =0,893
VEGF-D	16,3 (2,0÷40,8)	63,9¹ (32,9÷68,5)	44,6 (14,7÷70,6)	68,6³ (58,5÷86,1)	p₁=0,016 p ₂ =0,278 p₃=0,036 p ₄ =0,508 p ₅ =0,116

Примечание: p₁ – при сравнении показателей в группах исследование 1 и исследование 2; p₂ – при сравнении показателей в группах исследование 1 и исследование 3; p₃ – при сравнении показателей в группах исследование 1 и исследование 4; p₄ – при сравнении показателей в группах исследование 2 и исследование 3; p₅ – при сравнении показателей в группах исследование 2 и исследование 4.

При анализе концентрации факторов роста с учётом времени дебюта, степени тяжести и характера неврологических нарушений при ВП, установлены статистически значимые отличия при сравнении показателей в зависимости от

времени её манифестации (Таблица 38). Так, у пациентов с ранним появлением неврологических симптомов, то есть во время первого лечебного цикла (группа 1), исходная концентрация NGF-β была снижена ($p=0,045$) относительно тех больных, у которых ВП возникла впоследствии (группа 2). В дальнейшем при завершении индукционного этапа химиотерапии в обеих группах наблюдалось статистически значимое повышение факторов роста (EGF, FGF-2, LIF, PDGF-BB, SCF, VEGF-D), выполняющих различные биологические функции, в том числе отвечающие за регуляцию воспаления и процессов ангиогенеза [3]. Такой высокий спектр биологической активности практически всех факторов роста у пациентов с ВП в период окончания индукции может отражать как неспецифическую реакцию на пролиферацию опухолевых клеток и химиотерапию.

Таблица 38 – Сравнительный анализ уровня цитокинов плазмы крови у детей в зависимости от времени дебюта ВП

Показатель пг/мл	Исследование 1 Me (Q1÷Q3)		Исследование 2 Me (Q1÷Q3)		p
	Группа 1 ВП с дебютом на индукции во время первого лечебного цикла n=8	Группа 2 ВП с дебютом на индукции после первого лечебного цикла n=7	Группа 1 ВП с дебютом на индукции во время первого лечебного цикла n=8	Группа 2 ВП с дебютом на индукции после первого лечебного цикла n=7	
NGF-β	22,7 (10,9÷22,7)	24,7¹ (22,7÷91,5)	24,8 (22,0÷30,2)	26,9 (21,4÷74,3)	p₁=0,045 p ₂ =0,927 p ₃ =0,345 p ₄ =0,225
BDNF	343,5 (159,3÷1283,4)	134,2 (64,3÷419,5)	256,1 (137,9÷1935,9)	281,7 (177,5÷679,2)	p ₁ =0,132 p ₂ =1,000 p ₃ =0,600 p ₄ =0,686
EGF	33,4 (11,6÷102,1)	12,9 (6,2÷38,4)	99,9³ (56,3÷172,2)	76,5⁴ (35,9÷179,6)	p ₁ =0,132 p ₂ =0,465 p₃=0,046 p₄=0,043
FGF-2	28,1 (3,0÷116,2)	27,0 (13,5÷57,8)	67,6 (40,8÷93,7)	54,7⁴ (29,3÷160,9)	p ₁ =0,907 p ₂ =0,855 p ₃ =0,917 p₄=0,043

Продолжение таблицы 38

HGF	49,7 (7,2÷209,2)	128,4 (7,2÷408,6)	236,4 (7,2÷634,7)	408,6 (49,7÷456,8)	p ₁ =0,464 p ₂ =0,925 p ₃ =0,109 p ₄ =1,000
LIF	12,7 (5,6÷49,4)	30,6 (22,8÷40,3)	37,4³ (11,6÷97,6)	49,1 (5,6÷66,4)	p ₁ =0,129 p ₂ =0,712 p₃=0,043 p ₄ =0,686
PDGF-BB	621,7 (393,2÷1397,6)	670,3 (166,9÷928,6)	1691,6³ (738,7÷2616,8)	1396,8 (1067,4÷1957,9)	p ₁ =0,643 p ₂ =0,715 p₃=0,028 p ₄ =0,138
PIGF	67,3 (21,7÷126,8)	68,1 (40,6÷164,6)	99,8³ (58,7÷193,9)	91,8 (72,5÷136,9)	p ₁ =0,728 p ₂ =0,855 p₃=0,043 p ₄ =0,686
SCF	10,2 (4,4÷18,0)	5,8 (2,8÷15,2)	15,0 (8,4÷20,5)	16,1⁴ (10,4÷31,9)	p ₁ =0,524 p ₂ =0,715 p ₃ =0,116 p₄=0,043
VEGF-A	438,9 (48,2÷869,5)	66,0 (13,3÷420,4)	114,4 (62,6÷564,4)	67,7 (45,8÷285,7)	p ₁ =0,274 p ₂ =0,273 p ₃ =0,753 p ₄ =0,686
VEGF-D	19,1 (2,4÷74,4)	16,3 (2,0÷17,1)	63,9 (28,0÷69,6)	59,9⁴ (30,0÷110,2)	p ₁ =0,346 p ₂ =0,854 p ₃ =0,116 p₄=0,043

Примечание: p₁ – при сравнении показателей в группах 1 и 2 исследование 1; p₂ – при сравнении показателей в группах 1 и 2 исследование 2; p₃ – при сравнении показателей в группе 1 исследование 1 и 2; p₄ – при сравнении показателей в группе 2 исследование 1 и 2.

При сравнении концентрации факторов роста в подгруппе детей без ВП, как представлено в таблице 39, статистически значимое различие было выявлено между исходным уровнем BDNF и его содержанием в конце индукционного этапа химиотерапии, которое увеличилось в 1,8 раза (p=0,043) и сохранялось высоким в период консолидации. Так же в этой группе на этапе консолидирующей терапии регистрировалось повышение EGF в 7,7 раза (p=0,008), PDGF-BB в 3 раза (p=0,008), PIGF в 4,4 раза (p=0,038) и VEGF-A в 4 раза (p=0,015). Во время поддерживающей терапии сохранялась значимо высокая концентрация EGF и PDGF-BB при сравнении с исходным уровнем. По остальным факторам роста

прослеживалась тенденция к нарастанию их содержания в плазме крови без статистически значимого отличия между группами.

Таблица 39 – Сравнительный анализ уровня факторов роста плазмы крови у детей без ВП на фоне химиотерапии в динамике

Показатель пг/мл	Исследование 1 Me (Q1÷Q3) n=12	Исследование 2 Me (Q1÷Q3) n=12	Исследование 3 Me (Q1÷Q3) n=12	Исследование 4 Me (Q1÷Q3) n=12	p
NGF-β	22,1 (11,3÷64,4)	22,5 (22,0÷60,7)	26,2 (23,9÷119,9)	24,0 (22,0÷28,1)	p ₁ =0,866 p ₂ =0,173 p ₃ =0,917 p ₄ =0,176 p ₅ =1,000
BDNF	370,5 (95,4÷463,8)	683,0¹ (362,4÷1486,3)	674,6² (394,8÷2584,0)	1436,5 (705,9÷2240,1)	p₁=0,043 p₂=0,021 p ₃ =0,116 p ₄ =0,735 p ₅ =0,593
EGF	21,6 (5,3÷45,5)	21,4 (7,0÷116,7)	168,3² (129,9÷245,9)	193,4³ (39,2÷304,8)	p ₁ =0,398 p₂=0,008 p₃=0,028 p ₄ =0,237 p ₅ =1,000
FGF-2	12,4 (1,5÷66,7)	36,7 (6,7÷49,1)	121,2 (107,2÷145,9)	69,7 (49,2÷166,5)	p ₁ =0,917 p ₂ =0,086 p ₃ =0,600 p ₄ =0,176 p ₅ =0,109
HGF	279,0 (7,2÷480,7)	270,2 (7,2÷1416,2)	465,6 (242,9÷546,4)	259,4 (162,8÷378,6)	p ₁ =0,225 p ₂ =0,327 p ₃ =0,345 p ₄ =0,345 p ₅ =0,285
LIF	6,3 (5,6÷25,9)	39,7 (16,7÷42,7)	34,5 (28,1÷63,8)	54,0 (39,9÷74,4)	p ₁ =0,249 p ₂ =0,086 p ₃ =0,249 p ₄ =0,735 p ₅ =0,593
PDGF-BB	580,8 (229,8÷666,3)	1286,1 (590,5÷18005,8)	1719,3² (1309,2÷4513,0)	2987,7³ (1869,5÷4199,2)	p ₁ =0,063 p₂=0,008 p₃=0,028 p ₄ =0,499 p ₅ =0,285
PIGF	41,1 (11,9÷99,5)	106,3 (32,1÷157,9)	180,6² (166,9÷187,7)	156,1 (114,2÷226,3)	p ₁ =0,866 p₂=0,038 p ₃ =0,116 p ₄ =0,176 p ₅ =0,109

Продолжение таблицы 39

SCF	6,5 (3,7÷27,2)	28,8 (20,1÷30,2)	25,7 (15,2÷27,7)	17,6 (15,5÷27,7)	p ₁ =0,612 p ₂ =0,173 p ₃ =0,600 p ₄ =0,310 p ₅ =1,000
VEGF-A	140,1 (35,0÷375,3)	118,6 (75,6÷165,6)	558,5² (160,1÷650,0)	108,0 (49,8÷1224,9)	p ₁ =1,000 p₂=0,015 p ₃ =0,917 p ₄ =0,063 p ₅ =0,109
VEGF-D	4,9 (1,0÷16,6)	30,5 (13,2÷75,7)	26,9 (13,9÷41,0)	62,4 (33,7÷90,5)	p ₁ =0,128 p ₂ =0,173 p ₃ =0,463 p ₄ =0,735 p ₅ =0,593

Примечание: p₁ – при сравнении показателей в группах исследование 1 и исследование 2; p₂ – при сравнении показателей в группах исследование 1 и исследование 3; p₃ – при сравнении показателей в группах исследование 1 и исследование 4; p₄ – при сравнении показателей в группах исследование 2 и исследование 3; p₅ – при сравнении показателей в группах исследование 2 и исследование 4.

С целью уточнения взаимосвязи между содержанием факторов роста и нейротоксичностью винкристина нами проведен сравнительный анализ параметров в зависимости от формирования ВП на разных этапах химиотерапии (Таблица 40). Отмечено, что при исследовании 2 (36 день химиотерапии) показатели в группах статистически значимо не отличались. Однако у пациентов с манифестацией нейротоксического осложнения имелась склонность к низкой концентрации фактора стволовых клеток (SCF). На консолидирующем этапе лечения (85 день химиотерапии) регистрировалось статистически значимое снижение уровня VEGF-A в 3,1 раза (p=0,017) и тенденция к снижению FGF-2 относительно детей без клинических признаков поражения периферической нервной системы. Необходимо отметить, что указанные факторы роста, обладают разнонаправленным действием, включая участие в восстановительных процессах нервной ткани [19]. В период поддерживающей химиотерапии в подгруппе больных с ВП отмечено повышение фактора роста гепатоцитов (HGF) в 2 раза (p=0,029), что характеризует репаративные механизмы при повреждении ткани

печени. Выявленная направленность к повышению фактора ингибирования лейкозных клеток (LIF), который выполняет роль нейротрофического фактора по отношению к нервной системе [273], может быть реакцией, связанной с процессами восстановления нервной ткани.

Таблица 40 – Сравнительный анализ уровня факторов роста плазмы крови у детей в зависимости от формирования ВП на этапах химиотерапии

Показатель пг/мл	Подгруппа основная ВП «+» Me (Q1÷Q3)	Подгруппа сравнения ВП «-» Me (Q1÷Q3)	р
Исследование 2 (36 день химиотерапии)			
NGF-β	26,2 (21,9÷29,3)	22,5 (22,0÷60,7)	0,717
BDNF	281,7 (178,9÷679,2)	683,0 (362,4÷1486,3)	0,221
EGF	77,9 (55,1÷141,0)	21,4 (7,0÷116,7)	0,258
FGF-2	56,8 (42,4÷104,0)	36,7 (6,7÷49,1)	0,112
HGF	408,6 (7,2÷485,4)	270,2 (7,2÷1416,2)	0,674
LIF	44,2 (9,6÷66,4)	39,7 (16,7÷42,7)	0,585
PDGF-BB	1396,8 (1072,0÷2166,6)	1286,1 (590,5÷1805,8)	0,342
PIGF	93,3 (72,5÷136,9)	106,3 (32,1÷157,9)	0,786
SCF	16,1 (10,7÷21,3)	28,8 (20,1÷30,2)	0,063
VEGF-A	72,9 (61,9÷252,2)	118,6 (75,6÷165,6)	0,683
VEGF-D	63,9 (32,9÷68,5)	30,5 (13,2÷75,7)	0,440
Исследование 3 (85 день химиотерапии)			
NGF-β	26,5 (22,7÷109,6)	26,2 (23,9÷119,9)	0,841
BDNF	980,2 (454,3÷2005,9)	674,6 (394,8÷2584,0)	0,973
EGF	137,3 (103,6÷172,8)	168,3 (129,9÷245,9)	0,151
FGF-2	56,8 (41,4÷87,3)	121,2 (107,2÷145,9)	0,095
HGF	503,6 (350,3÷1006,1)	465,6 (242,9÷546,4)	0,423
LIF	47,5 (30,3÷72,7)	34,5 (28,1÷63,8)	0,920
PDGF-BB	2743,9 (2110,7÷3308,3)	1719,3 (1309,2÷4513,0)	0,404
PIGF	142,6 (127,0÷210,1)	180,6 (166,9÷187,7)	0,973
SCF	20,2 (14,5÷24,1)	25,7 (15,2÷27,7)	0,301
VEGF-A	178,2 (138,4÷228,4)	558,5 (160,1÷650,0)	0,017
VEGF-D	44,6 (14,7÷70,6)	26,9 (13,9÷41,0)	0,316
Исследование 4 (420 день химиотерапии)			
NGF-β	29,3 (24,6÷31,8)	24,0 (22,0÷28,1)	0,126
BDNF	1630,5 (718,7÷2756,6)	1436,5 (705,9÷2240,1)	0,906
EGF	192,1 (91,5÷299,5)	193,4 (39,2÷304,8)	0,814
FGF-2	75,4 (53,6÷119,2)	69,7 (49,2÷166,5)	0,768
HGF	521,5 (465,6÷657,3)	259,4 (162,8÷378,6)	0,029
LIF	91,0 (77,8÷105,0)	54,0 (39,9÷74,4)	0,077
PDGF-BB	1754,9 (1543,3÷3043,9)	2987,7 (1869,5÷4199,2)	0,480
PIGF	148,6 (89,7÷207,7)	156,1 (114,2÷226,3)	0,906
SCF	16,6 (16,2÷34,0)	17,6 (15,5÷27,7)	0,680
VEGF-A	175,3 (136,9÷365,6)	108,0 (49,8÷1224,9)	0,680
VEGF-D	68,6 (58,5÷86,1)	62,4 (33,7÷90,5)	0,556

Примечание: р – уровень статистической значимости различий между подгруппами.

В ходе работы дополнительно определяли уровень цитокинов ликвора в двух временных периодах до назначения химиотерапии и при окончании индукции. Необходимо подчеркнуть, что большинство изучаемых цитокинов в ликворе не определялись или выявлялись в небольших количествах образцов. Среди тех цитокинов, уровень которых позволил провести оценку и сравнительный анализ в подгруппах в зависимости от поражения периферических нервов, отмечено, что исходный уровень всех показателей статистически значимо не отличался (Таблица 41). При рассмотрении изучаемых цитокинов в динамике через 36 дней, то есть после окончания индукционного этапа химиотерапии, установлено, что содержание хемокина CXCL10/ IP-10 (индуцибельного белка-10) статистически значимо снизилось в 5,3 раза ($p=0,036$) в подгруппе детей, не имеющих клинических признаков ВП. При сравнительном анализе цитокинов в подгруппах с учётом клинических проявлений винкристиновой нейротоксичности отмечались значимо высокие уровни CXCL10/ IP-10 в 3,7 раза, CXCL12/SDF-1 α (фактора стромальных клеток-1 альфа) в 1,4 раза и фактора ингибирования лейкозных клеток (LIF) в 3 раза ($p=0,005$; $p=0,054$ и $p=0,051$ соответственно) у больных с ВП, относительно пациентов без признаков поражения периферической нервной системы.

Таблица 41 – Сравнительный анализ цитокинов ликвора у детей в зависимости от формирования ВП

Показатель пг/мл	Исследование 1 Me (Q1÷Q3)		Исследование 2 Me (Q1÷Q3)		p
	Подгруппа основная ВП «+» n=15	Подгруппа сравнения ВП «-» n=12	Подгруппа основная ВП «+» n=15	Подгруппа сравнения ВП «-» n=12	
IL-7	2,5 (1,2÷4,6)	2,6 (1,2÷3,1)	1,9 (1,2÷5,8)	2,8 (1,3÷4,6)	$p_1=0,531$ $p_2=0,958$ $p_3=0,463$ $p_4=0,735$
CCL2 (MCP-1)	1546,4 (1029,8÷1974,8)	1762,2 (1549,9÷2278,8)	2858,1 (1969,6÷3319,8)	2374,8 (1314,3÷3128,5)	$p_1=0,630$ $p_2=0,344$ $p_3=0,173$ $p_4=0,401$

Продолжение таблицы 41

CCL11 (Eotaxin)	3,2 (2,3÷3,8)	3,0 (2,2÷3,5)	5,9 (4,9÷8,6)	5,3 (2,4÷8,6)	p ₁ =0,662 p ₂ =0,400 p ₃ =0,344 p ₄ =0,128
CXCL8 (IL-8)	44,3 (26,3÷78,3)	46,9 (8,4÷77,5)	84,3 (19,7÷135,8)	60,9 (39,0÷84,7)	p ₁ =0,847 p ₂ =0,563 p ₃ =0,345 p ₄ =0,176
CXCL10 (IP-10)	60,9 (52,3÷150,4)	96,0 (14,9÷119,4)	67,3² (43,6÷152,9)	18,1⁴ (16,0÷30,9)	p ₁ =0,847 p₂=0,005 p ₃ =0,600 p₄=0,036
CXCL12 (SDF-1 α)	416,7 (370,5÷467,8)	396,4 (305,0÷460,5)	471,8² (396,2÷547,1)	328,1 (314,6÷547,1)	p ₁ =0,386 p₂=0,054 p ₃ =0,345 p ₄ =0,575
HGF	520,2 (367,5÷628,4)	604,6 (444,9÷674,8)	896,9 (430,0÷1023,1)	819,5 (361,5÷966,4)	p ₁ =0,700 p ₂ =0,834 p ₃ =0,075 p ₄ =0,263
LIF	2,5 (0,4÷5,2)	2,6 (0,9÷3,9)	11,1² (3,0÷14,5)	3,7 (0,4÷9,0)	p ₁ =0,884 p₂=0,051 p ₃ =0,500 p ₄ =0,207
SCF	6,5 (5,5÷12,4)	8,6 (3,8÷11,4)	17,6 (7,5÷25,3)	10,0 (6,0÷15,1)	p ₁ =0,596 p ₂ =0,226 p ₃ =0,116 p ₄ =0,484

Примечание: p₁ – при сравнении показателей в подгруппах ВП «+» и ВП «-» исследование 1; p₂ – при сравнении показателей в подгруппах ВП «+» и ВП «-» исследование 2; p₃ – при сравнении показателей в подгруппе ВП «+» исследование 1 и исследование 2; p₄ – при сравнении показателей в подгруппе ВП «-» исследование 1 и исследование 2.

Таким образом, полученные результаты при динамической оценке содержания цитокинов плазмы крови и ликвора у детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию, свидетельствуют об изменении цитокинового профиля, которое представляется нам вполне логичным и вероятно ассоциируется как с ответом на опухолевую пролиферацию лимфоидных клеток, так и с токсичностью химиотерапевтических препаратов. Поскольку важное значение имеет предупреждение развития ВП, то среди изучаемых показателей следует отметить IL-13, исходный уровень которого был в 2,3 раза выше (p=0,042) в подгруппе

детей, развивших клинические признаки поражения периферических нервов при назначении винкристина. Известно, что IL-13 является противовоспалительным интерлейкином [238]. Однако в последние годы появились отдельные сообщения о его взаимодействии с нервной системой в реализации нейротоксических эффектов [233]. Соответственно, IL-13 можно рассматривать в качестве предиктора ВП. На роль прогностического показателя может претендовать и такой нейротрофин, как фактор роста нервов (NGF). Его концентрация статистически значимо отличалась в группе детей с ранним дебютом нейротоксического осложнения. Известно, что NGF регулирует рост аксонов, поддерживает «жизнеспособность» нейронов, стимулируя их активность [63]. В нашей работе показано, что низкий уровень NGF был зарегистрирован у детей с ранней манифестацией ВП. Полученные данные свидетельствуют о том, что NGF может претендовать на роль биомаркера по прогнозированию раннего дебюта ВП.

Оценка цитокинов у пациентов с ОЛЛ на фоне лечения характеризовалась повышением практически всех про- и противовоспалительных интерлейкинов при завершении индукционного этапа химиотерапии, что может быть связано как с неспецифической реакцией цитокинов на пролиферацию опухолевых клеток, так и с токсическим воздействием противоопухолевых препаратов. Однако в подгруппе детей, не развивших клинику ВП выявлено статистически значимое повышение про- и противовоспалительных интерлейкинов плазмы крови, у пациентов с ВП такой закономерности не прослеживается. Следовательно, можно предположить, что нарушение сбалансированной кооперации интерлейкинов у детей с ВП могло послужить причиной поражения периферических нервов.

Анализ таких цитокинов, как факторы роста, показал нарастание большинства из них в процессе лечения ОЛЛ. Обращало внимание изменение концентрации представителя семейства нейротрофических факторов роста BDNF. Так, в подгруппе детей без клинических проявлений ВП уровень BDNF значимо повышался при завершении индукционного этапа химиотерапии, а у пациентов с ВП содержание нейротрофина увеличилось только на этапе консолидации. Учитывая, что BDNF является ключевым медиатором выживания и

восстановления клеток нервной системы [41], по-видимому, повышение его уровня в ранние сроки у детей без клиники ВП характеризует наиболее эффективные защитные механизмы, направленные на предупреждение повреждения нервной ткани. Из факторов роста дополнительно следует выделить васкулоэндотелиальный фактор VEGF-A, его концентрация на этапе консолидации была в 3,1 раза ниже ($p=0,017$) в подгруппе пациентов с ВП и фактор роста гепатоцитов (HGF), уровень которого повысился в 2 раза ($p=0,029$) на поддерживающей химиотерапии относительно детей, не имеющих клинических признаков поражения периферической нервной системы. С учётом того, что VEGF-A является не только маркером эндотелиальной дисфункции, но и оказывает прямой нейротрофический эффект [218, 224, 325, 389], поэтому полученные нами результаты о низкой концентрации VEGF-A у больных с ВП могут свидетельствовать о наличии у них не только эндотелиальной дисфункции, но и о нарушении восстановительных процессов поврежденных периферических нервов, что позволяет рассматривать VEGF-A в качестве перспективного биологического маркера винкристиновой нейротоксичности. Следующий фактор роста, изменение которого было значимо, относится к гепатоцитарным факторам. HGF является одним из основных активных веществ и повышается в плазме крови при повреждении паренхимы печени [11]. Поскольку противоопухолевые препараты, включая винкристин, метаболизируются в печени их гепатотоксичность очевидна и увеличение концентрации HGF у детей с ВП на этапе продолжительной химиотерапии, вероятно, отражает более выраженное повреждение паренхимы печени, что может приводить к нарастанию нейротоксичности винкристина.

Выявленное нами изменение цитокинового состава ликвора у детей с ВП в виде существенного повышения CXCL10/IP-10 в 3,7 раза ($p=0,005$); CXCL12/SDF-1 α в 1,4 раза ($p=0,054$) и LIF в 3 раза ($p=0,051$) на этапе индукционной терапии тоже заслуживает внимания. Поскольку ликвор является наиболее информативной биологической жидкостью при патологических процессах в нервной системе.

В целом, полученные данные по изменению профиля цитокинов у детей с ВП позволяют рассматривать их участие в механизмах поражения периферической нервной системы. Кроме того, это даёт основание представлять их в качестве лабораторных биологических маркеров нейротоксичности, которые могут стать инструментом для диагностики полиневропатии, индуцированной винкристином. В следующих подглавах мы обсуждаем патогенетические взаимосвязи при формировании ВП, концепцию по разработке диагностических подходов и способа прогнозирования.

4.2 Патогенетическая взаимосвязь изучаемых цитокиновых маркеров с развитием винкристиновой полиневропатии

С целью определения возможных патогенетических связей между изучаемыми биологическими маркерами и винкристиновой нейротоксичностью, нами проведён корреляционный анализ показателей, которые оценивали при завершении индукционного этапа химиотерапии в исследуемых подгруппах детей, так как именно этот период имеет важное значение в формировании ВП. При анализе полученных данных выявлены статистически значимые корреляции, позволившие предположить патогенетические закономерности поражения периферической нервной системы.

Во-первых, мы провели корреляционный анализ между концентрациями интерлейкинов, выявлены высокие и умеренные прямые статистически значимые корреляции практически между всеми интерлейкинами. Поскольку цитокины взаимодействуют друг с другом, формируя цитокиновую «сеть» [78], соответственно полученные взаимосвязи закономерны. Однако, нами отмечены особенности, отличавшие характер корреляционных связей в подгруппах детей в зависимости от развития ВП. Прежде всего, у детей без признаков ВП выявлено преобладание статистически значимых корреляций между про – и противовоспалительными интерлейкинами в отличие от пациентов с ВП. Среди них следует отметить IL-1 β и IL-17, которые были тесно взаимосвязаны со всеми противовоспалительными интерлейкинами (Таблица 42).

Таблица 42 – Корреляционные связи между интерлейкинами в зависимости от развития ВП

Пары ИЛ	Коэффициенты корреляции (ρ)		p
	Подгруппа основная ВП «+»	Подгруппа сравнения ВП «-»	
ИЛ-1 β и ИЛ-10	0,75	0,72	$p_1=0,052$; $p_2=0,011$
ИЛ-1 β и ИЛ-13	0,71	0,86	$p_1=0,071$; $p_2=0,001$
ИЛ-1 β и ИЛ-22	0,64	0,90	$p_1=0,119$; $p_2<0,001$
ИЛ-1 β и ИЛ-27	0,71	0,97	$p_1=0,071$; $p_2<0,001$
ИЛ-17 и ИЛ-10	0,70	0,75	$p_1=0,078$; $p_2=0,007$
ИЛ-17 и ИЛ-13	0,45	0,72	$p_1=0,310$; $p_2=0,011$
ИЛ-17 и ИЛ-22	0,41	0,80	$p_1=0,355$; $p_2=0,003$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий в подгруппе ВП «+»; p_2 – уровень статистической значимости различий в подгруппе ВП «-».

Также нами выделены пары интерлейкинов, отличающиеся в исследуемых подгруппах. Так, у детей без ВП обращала на себя внимание высокая статистически значимая связь между уровнем ИЛ-1 β и концентрацией цитокинов семейства ИЛ-6/ИЛ-12. Для каждой пары коэффициент корреляции составил ($\rho=0,91$; $p<0,001$) и ($\rho=0,90$; $p<0,001$) соответственно.

У пациентов с ВП характер корреляционных связей был другой: зафиксирован высокий и статистически значимый коэффициент корреляции между ИЛ-6 и такими провоспалительными интерлейкинами как ИЛ-2 ($\rho=0,93$; $p=0,003$), ИЛ-12 ($\rho=0,93$; $p=0,003$) и ИЛ-23 ($\rho=0,94$; $p=0,002$). Кроме того, ИЛ-6 дополнительно коррелировал с противовоспалительными интерлейкинами – ИЛ-10 ($\rho=0,89$; $p=0,007$), ИЛ-13 ($\rho=0,89$; $p=0,007$) и ИЛ-27 ($\rho=0,89$; $p=0,007$). Известно, что ИЛ-6 является плейотропным цитокином с различными биологическими эффектами, которому некоторые авторы приписывают ключевую роль в иммунопатогенезе при многих патологических процессах [102]. В нашем исследовании определенный интерес представляет корреляция между ИЛ-6 и ИЛ-13, плазменный уровень которого, как мы показали в предыдущей главе, является одним из важных биологических маркеров ВП. Взаимосвязь между этими интерлейкинами показана в одном из исследований, в котором отмечено, что ИЛ-6 может стимулировать высвобождение ИЛ-13 из тучных клеток [232]. Поэтому выявленная зависимость

между цитокинами представляется нам вполне обоснованной, что позволяет рассматривать их участие в механизмах развития ВП.

Во-вторых, были рассмотрены корреляции между факторами роста, демонстрирующие значимые взаимодействия. Исследования показывают, что важное значение в регенерации нервной ткани имеют нейротрофические и сосудистые факторы роста, их тесная молекулярная взаимосвязь способствует процессам восстановления при нейрональном повреждении [134, 220]. При рассмотрении проведенного корреляционного анализа нами отмечено, что у пациентов с клиническими признаками поражения периферической нервной системы на первом плане выступали высокие прямые статистически обоснованные корреляционные связи между нейротрофинами (BDNF, NGF) и другими показателями, имеющими разную биологическую активность, включая участие в восстановительных механизмах нервной ткани и ангиогенезе (LIF, EGF, PDGF-BB, HGF). Для них коэффициенты корреляции и уровни значимости были следующие: BDNF и PDGF-BB ($\rho=0,84$; $p=0,001$); BDNF и EGF ($\rho=0,83$; $p=0,002$); NGF и HGF ($\rho=0,87$; $p<0,001$); NGF и LIF ($\rho=0,80$; $p=0,003$). Дополнительно между эпидермальным фактором роста (EGF), который обладает выраженными митогенными свойствами, и факторами, участвующими в пролиферации и дифференцировке широкого спектра клеток, процессах образования кровеносных сосудов (FGF-2, PDGF-BB, VEGF-A) отмечены заметные корреляционные связи, EGF и FGF-2 ($\rho=0,73$; $p=0,011$); EGF и PDGF-BB ($\rho=0,72$; $p=0,013$); EGF и VEGF-A ($\rho=0,61$; $p=0,047$).

У детей без клинических проявлений ВП практически между всеми факторами роста обнаружены статистически обоснованные взаимосвязи. Так, высокие прямые корреляционные связи были выявлены между фактором ингибирования лейкозных клеток (LIF) и факторами, обладающими ангиогенным, регенерирующим (PDGF-BB, HGF, EGF), нейропротективным (BDNF) действием и отрицательная зависимость между BDNF и гемопоэтическим фактором стволовых клеток (SCF). При этом коэффициенты корреляции и уровни значимости составили между LIF и PDGF-BB ($\rho=0,86$; $p=0,014$); LIF и HGF

($\rho=0,85$; $p=0,015$); LIF и EGF ($\rho=0,82$; $p=0,023$); LIF и BDNF ($\rho=0,82$; $p=0,023$); BDNF и SCF ($\rho= - 0,89$; $p=0,007$). LIF относится к семейству цитокинов IL-6 и обладает плейотропным действием и отмечено его участие в восстановительных процессах при нейрональном повреждении [3, 273]. Также показано, что LIF стимулирует развитие сенсорных нейронов в ганглиях дорсальных корешков и дифференцировку мотонейронов спинного мозга [205, 242].

В связи с анализом большого количества показателей для визуализации таблиц корреляций нами составлены тепловые карты, представляющие собой графическое цветовое изображение числовых данных (коэффициент корреляции). В ячейках с помощью цвета показана направленность корреляционной связи и значения коэффициента корреляции, белым шрифтом отмечены статистически значимые связи ($p<0,05$). На рисунках 8 и 9 отображены корреляционные тепловые карты связей между содержанием факторов роста у детей в зависимости от развития ВП. Следует отметить, что в обеих подгруппах преобладали прямые корреляции между факторами роста, участвующими в нейротрофических и ангиогенных механизмах. Причём у детей, не имеющих признаков поражения периферической нервной системы, количество высоких и умеренных статистически значимых связей доминировало. Таким образом, полученные нами результаты позволяют утверждать наличие тесной взаимосвязи изучаемых факторов роста, которые играют важную роль в процессах регуляции гомеостаза нервной ткани в подгруппе детей без клинических проявлений ВП. Выявленное в нашем исследовании расхождение количества корреляций между факторами роста в исследуемых подгруппах детей, вероятно, отражает нарушение регуляции восстановительных процессов у детей с ВП.

Аналогичные данные о взаимодействии факторов роста были получены при изучении корреляционных связей на этапе консолидирующей терапии. Поскольку, как отмечено в предыдущей подглаве, нами выделен васкулоэндотелиальный фактор VEGF-A, концентрация которого значимо была высокой на этапе консолидации в подгруппе детей без клинических признаков относительно пациентов с ВП. Мы провели корреляционный анализ между

VEGF-A и другими факторами роста в изучаемых подгруппах. При этом у больных с ВП статистически значимых корреляций не выявлено. Одновременно с этим, в противоположной подгруппе исследуемых наблюдались заметные прямые корреляционные связи между VEGF-A и факторами, обладающими нейропротективным действием (NGF и LIF): VEGF-A и NGF ($\rho=0,65$; $p=0,050$); VEGF-A и LIF ($\rho=0,63$; $p=0,049$). В последние годы стало известно, что фактор роста сосудов VEGF-A активирует не только ангиогенез, но и участвует в процессах нейрогенеза, миграции и выживании нейронов [33]. Возможно, выявленная тесная взаимосвязь его с факторами NGF и LIF на консолидирующем этапе лечения сопряжена с механизмами защиты нервной ткани в ответ на химиотерапию у детей без ВП.

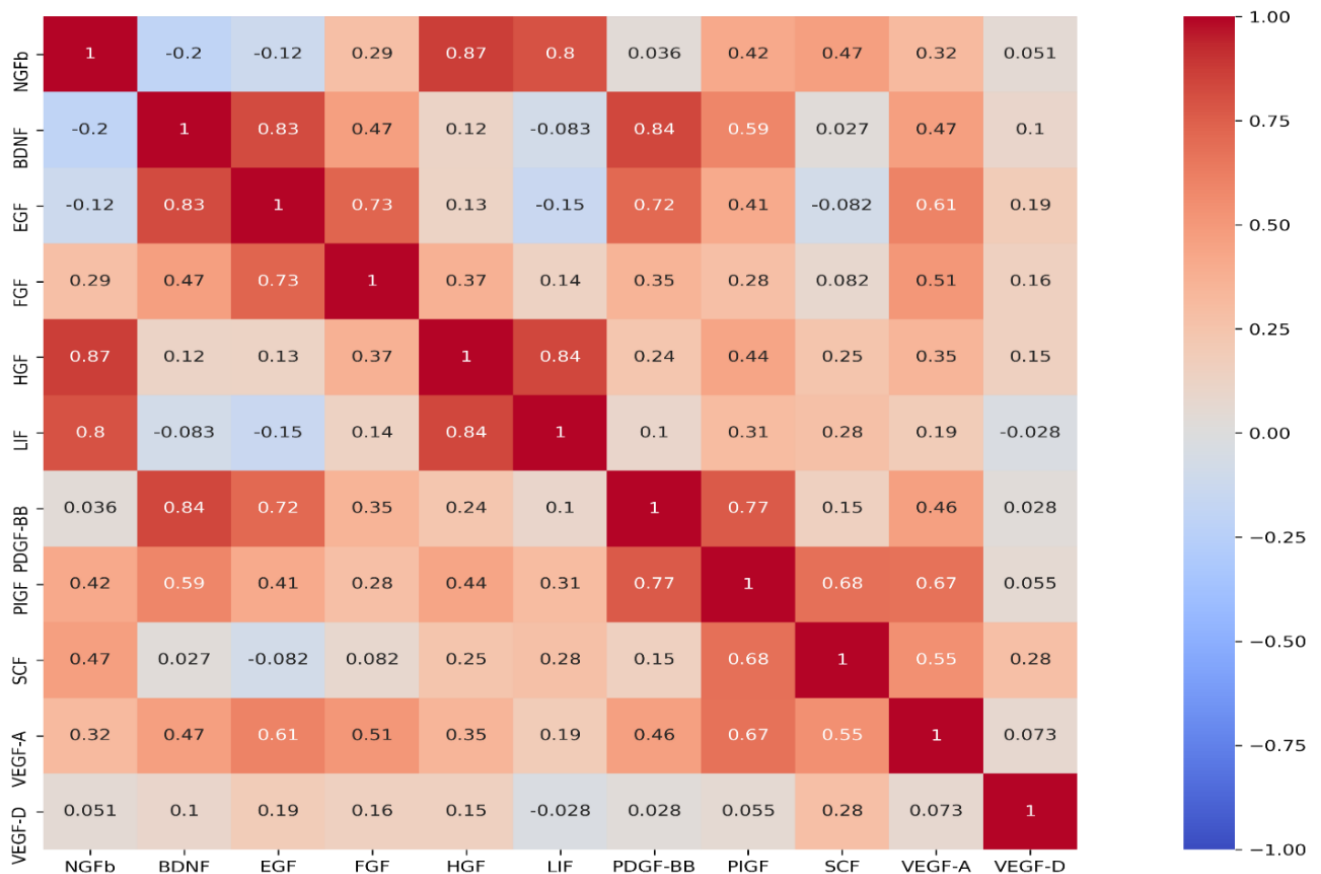


Рисунок 8 – Корреляционная карта связей между факторами роста у детей с ВП

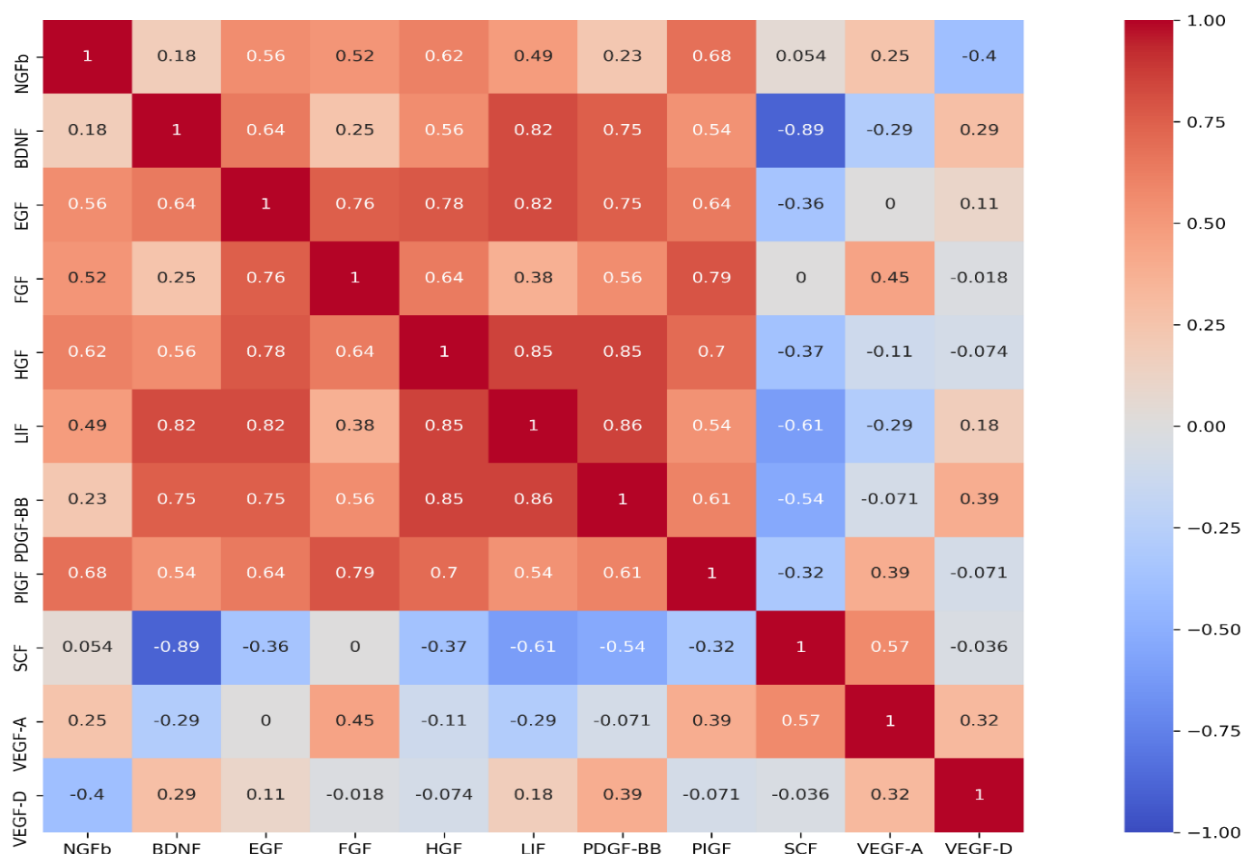


Рисунок 9 – Корреляционная карта связей между факторами роста у детей без ВП

Итак, участие интерлейкинов и факторов роста в механизмах развития ВП не вызывает сомнений. Установленная нами тесная взаимосвязь между всеми интерлейкинами у детей с ОЛЛ, вероятно, отражает цитокиновую «сеть», которая регулирует сложные взаимоотношения между кроветворной, иммунной системой и опухолевым процессом. Воспалительные интерлейкины могут играть ключевую роль в процессах нейровоспаления [92] и соответственно сопровождать развитие ВП. Полученные нами данные о заметной взаимосвязи про- и противовоспалительных интерлейкинов в подгруппе детей без поражения периферических нервов в отличие от пациентов с ВП, может отражать общую закономерность согласованной продукции интерлейкинов в ответ на токсическое воздействие винкристина и вносить вклад в формирование защитных процессов. Выявленный дисбаланс между разнонаправленными интерлейкинами у детей с ВП, вероятно, имеет значение в механизмах повреждения периферических нервов. Дополнительно в этой подгруппе пациентов отмечено взаимодействие между IL-6 и

IL-13, которые можно рассматривать в качестве цитокинов, участвующих в реализации винкристиновой нейротоксичности. Установленная коммуникация нейротрофических и васкулоэндотелиальных факторов роста у детей, получающих химиотерапию, по всей видимости, связана с их совместным участием в процессах, направленных на защитные механизмы и восстановление нервной ткани. Необходимо подчеркнуть, что у детей с ВП снижение числа корреляционных связей между факторами роста, регулирующими нейрососудистое взаимодействие, косвенно подтверждает нарушение правильной межклеточной кооперации, которая имеет важное значение для восстановительных процессов. В целом, полученные данные свидетельствуют о роли изучаемых цитокинов в развитии ВП и дают основание рассматривать их участие в механизмах повреждения и регуляции гомеостаза нервной ткани у детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию.

4.3 Разработка диагностических подходов винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом

В настоящее время диагностика ВП проводится с помощью комплекса клинично-инструментальных тестов, включающих опросники и шкалы, электронейромиографическое исследование. Однако возможности существующих методов для прогнозирования и верификации диагноза, особенно в ранние сроки, ограничены. Соответственно, одним из важных направлений при ВП является поиск доступных и информативных биологических маркеров нейротоксичности химиотерапевтического препарата, которые можно использовать в качестве прогностических и диагностических тестов.

Вследствие того, что полученные нами данные свидетельствовали об участии цитокинов в механизмах поражения периферических нервов при назначении винкристина, это послужило основанием рассматривать их в качестве потенциальных лабораторных биомаркеров ВП.

В первую очередь нас интересовал поиск биомаркеров, имеющих прогностическое значение для ВП. По данным исследования отмечено, что при изучении цитокинового состава плазмы крови до назначения химиотерапии была

выявлена статистически значимая зависимость между частотой манифестации поражения периферической нервной системы и исходным уровнем IL-13 ($p=0,042$), который был в 2,3 раза выше у детей с ВП. Дополнительно обращал на себя внимание фактор роста нервов (NGF- β), он имел статистически низкую концентрацию ($p=0,045$) в группе пациентов с ранним дебютом ВП, то есть во время первого лечебного цикла, относительно больных с манифестацией симптомов в период после второго и последующих циклов лечения. На основании полученных результатов, отмеченные цитокины мы рассматривали в качестве прогностических показателей.

Во-вторых, при динамической оценке уровня цитокинов нами установлено статистически значимое повышение в ликворе CXCL10/IP-10 и CXCL12/SDF-1 α у детей с ВП при завершении индукционного этапа химиотерапии, а также снижение концентрации в плазме крови VEGF-A в период консолидации и повышение HGF на поддерживающем этапе лечения в отличие от пациентов без клинических признаков ВП. Таким образом, мы предположили участие этих цитокинов в механизмах поражения органов периферической нервной системы и определили их на роль потенциальных лабораторных биологических маркеров винкристиновой нейротоксичности.

Поскольку выявленные закономерности позволяют применить их в клинической практике, нами проведён ROC-анализ для оценки диагностической эффективности лабораторных тестов. Для каждого показателя математическим способом рассчитано «критическое» значение, которое отображает оптимальные диагностические характеристики теста (ДЧ и ДС) и позволяет определить ВП. Необходимо подчеркнуть, что во всех случаях диагностическая чувствительность и специфичность составили более 70%. Соответственно, диагностическую значимость изучаемых параметров следует признать вполне убедительной [22]. Кроме того, величины AUC находились в интервальном диапазоне, который характеризует достаточную точность тестов. При этом уровень статистической значимости моделей был весомый. Дополнительно с целью определения зависимости между «критическим» значением цитокинов, предлагаемых для

диагностики ВП, нами был рассчитан показатель относительного риска (ОР). Его установленные параметры указывают на высокую статистически значимую взаимосвязь. В таблице 43 представлены характеристики, определяющие диагностическую информативность изучаемых цитокинов при ВП.

Таблица 43 – Диагностические характеристики цитокинов при ВП

Показатель	Источник	«Критическое» значение пг/мл	ДЧ, %	ДС, %	AUC	p	ОР (95%ДИ)
IL-13	Плазма	>7,06	75	100	0,89	0,001	4,50 (1,19-16,96)
NGF-β	Плазма	≤22,7	88	71	0,81	0,011	3,75 (1,52-9,22)
CXCL10 (IP-10)	Ликвор	>22,9	100	75	0,92	<0,001	3,55 (1,49-8,43)
CXCL12 (SDF-1α)	Ликвор	>349,0	87	75	0,78	0,036	5,44 (1,47-20,11)
VEGF-A	Плазма	≤309,2	100	88	0,97	<0,001	11,55 (3,02-44,19)
HGF	Плазма	>378,6	89	83	0,84	0,014	5,33 (1,48-19,01)

Примечание: p – уровень статистической значимости модели.

На рисунке 10 изображены примеры ROC-кривых показателей из числа проанализированных цитокинов, диагностическая ценность которых соответствовала высокой точности.

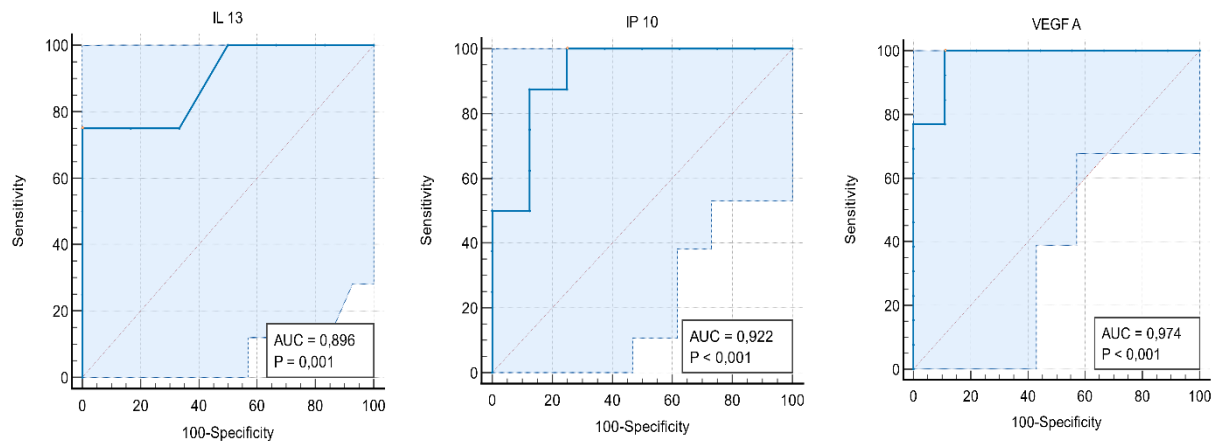


Рисунок 10 – ROC-кривые диагностической способности логистической регрессионной модели для интерлейкина 13 (IL-13), индуцибельного белка-10 (IP-10) и васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A)

В качестве иллюстрации представлены результаты применения наиболее информативных показателей в диагностике ВП.

Пациент 1. Мальчик, 7 лет. На 15 день химиотерапии дебют винкристиновой полиневропатии по шкале NIS-LL 17 баллов, 3-я степень нейротоксичности по шкале СТСАЕ. В клинической картине сочетание сенсорных нарушений в виде боли в нижней челюсти до 5 баллов по ВАШ и моторных симптомов с развитием пареза мышц перонеальной группы. При проведении ЭНМГ-исследования признаки моторной аксональной невропатии малоберцовых нервов с обеих сторон. При оценке цитокинового профиля получены следующие данные: исследование 1 (до назначения химиотерапии) в плазме крови IL-13 – 9,2 пг/мл; исследование 2 (36 день химиотерапии) в ликворе CXCL10/IP-10 – 185,6 пг/мл; исследование 3 (85 день химиотерапии) в плазме крови VEGF-A – 52,5 пг/мл.

Пациент 2. Девочка, 13 лет. Манифестация винкристиновой полиневропатии на 23 день химиотерапии по шкале NIS-LL 10 баллов, 2-я степень нейротоксичности по шкале СТСАЕ. Клиника характеризовалась сочетанием сенсорных расстройств в виде боли в нижних конечностях до 6 баллов по ВАШ и моторными нарушениями с парезом перонеальной группы мышц. По данным ЭНМГ-исследования признаки моторной аксональной невропатии малоберцовых нервов с обеих сторон. Сенсорная невропатия поверхностных ветвей малоберцовых нервов. При изучении цитокинового профиля получены такие данные: исследование 1 (плазма крови) IL-13 – 16,7 пг/мл; исследование 2 (ликвор) CXCL10/IP-10 – 32,9 пг/мл; исследование 3 (плазма крови) VEGF-A – 143,8 пг/мл.

Пациент 3. Мальчик, 10 лет. Развитие винкристиновой полиневропатии на 10 день химиотерапии, по шкале NIS-LL 10 баллов, 2-я степень нейротоксичности по шкале СТСАЕ. Клиника с моторными симптомами, которые проявлялись нижним дистальным парезом мышц. ЭНМГ-исследование моторная аксональная невропатия малоберцовых нервов с акцентом слева. Цитокиновый профиль: исследование 1 (плазма крови) IL-13 – 8,5 пг/мл; исследование 2 (ликвор) CXCL10/IP-10 – 29,3 пг/мл; исследование 3 (плазма крови) VEGF-A – 309,2 пг/мл.

Пациент 4. Девочка, 7 лет. При завершении индукционного этапа химиотерапии без клинических симптомов винкристиновой полиневропатии, по результатам ЭНМГ-исследования проводимость моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей в норме. Цитокиновый профиль: исследование 1 (плазма крови) IL-13 – 5,4 пг/мл; исследование 2 (ликвор) CXCL10/IP-10 – 22,9 пг/мл; исследование 3 (плазма крови) VEGF-A – 355,1 пг/мл.

Пациент 5. Мальчик, 11 лет. За период наблюдения без клинических проявлений винкристиновой полиневропатии, при проведении ЭНМГ-исследования изменений не выявлено. При анализе цитокинового спектра: исследование 1 (плазма крови) IL-13 – 4,4 пг/мл; исследование 2 (ликвор) CXCL10/IP-10 – 14, пг/мл; исследование 3 (плазма крови) VEGF-A – 1015,0 пг/мл.

В целом, описанные клинические случаи демонстрируют совпадение полученных результатов исследования цитокинового профиля при диагностике ВП. В первых трёх случаях у пациентов имелись клинико-нейрофизиологические признаки, что было сопоставимо со значениями цитокинов, изменения которых подтвердили диагноз. У последних детей без клинических симптомов поражения периферической нервной системы полученные данные по содержанию цитокинов также соответствовали заявленному способу диагностики. Таким образом, верификация ВП, основанная на определении в плазме крови и ликворе рекомендованного спектра цитокинов, способствует её упрощению и повышению точности.

4.4 Алгоритм диагностики и прогнозирования винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом

Известно, что в настоящее время не существует эффективных стратегий диагностики и прогнозирования ВП у детей. Полученные нами результаты в ходе проведённого исследования, позволили научно обосновать лабораторные методы диагностики и разработать алгоритм, направленный на верификацию ВП, включая ранние сроки, и прогнозирование нейротоксического расстройства (Рисунок 11).

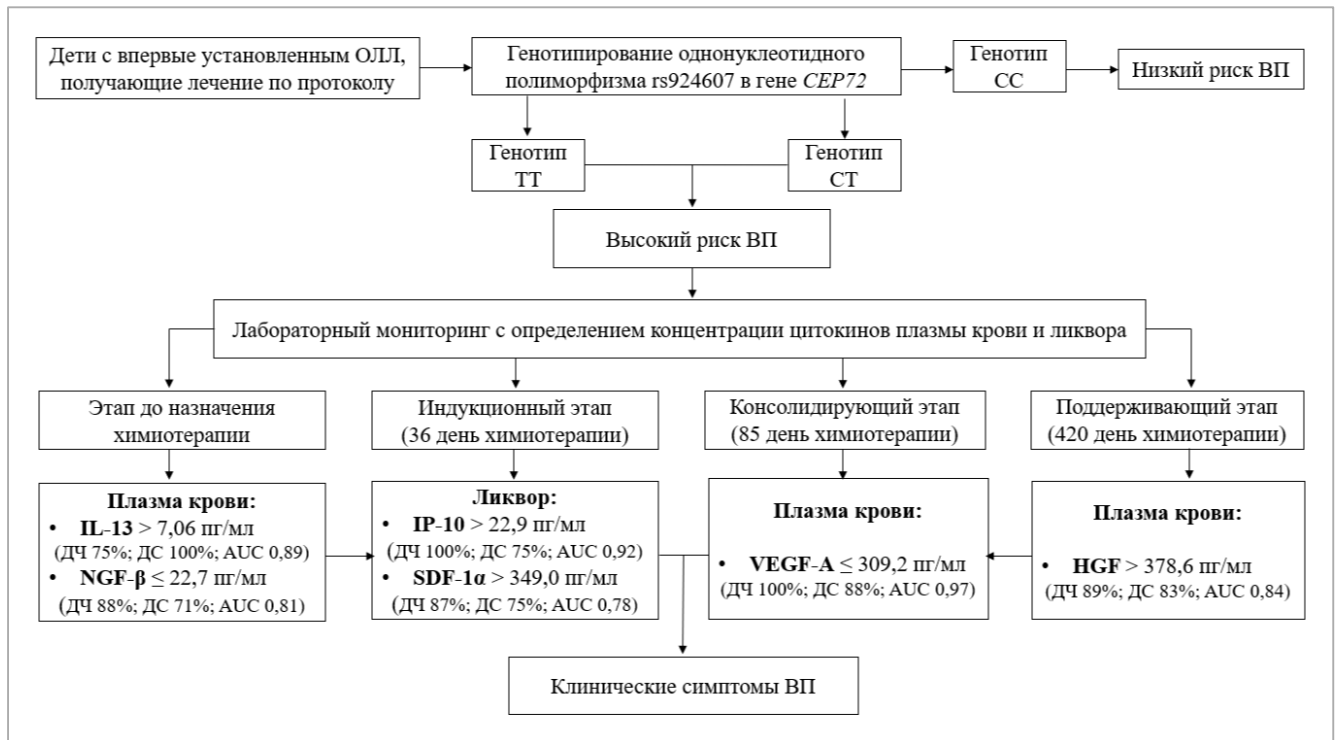


Рисунок 11 – Алгоритм диагностики и прогнозирования винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом

Алгоритм представлен в виде поэтапного лабораторного мониторинга с определением концентрации цитокинов плазмы крови и ликвора, которые соответствуют «критической» концентрации в случае развития ВП. С помощью алгоритма возможно выявление ВП на начальных сроках нейротоксического расстройства и на всех этапах химиотерапевтического лечения. Предиктивную ценность имеют IL-13 (ОР 4,50; 95%ДИ 1,19–16,96) и NGF-β (ОР 3,75; 95%ДИ 1,52–9,22), их оценку в плазме крови следует проводить до назначения химиотерапии. Причём IL-13 претендует на роль маркера развития ВП, а NGF-β является показателем, связанным с её манифестацией в ранние сроки, то есть во время первого лечебного цикла. При завершении индукционного этапа специфического лечения, информативными параметрами при ВП являются CXCL10/IP-10 (ОР 3,55; 95%ДИ 1,49–8,43) и CXCL12/SDF-1α (ОР 5,44; 95%ДИ 1,47–20,11) ликвора. На консолидирующем этапе, а именно, при окончании первой фазы, диагностическую ценность представляет VEGF-A плазмы крови (ОР 11,55; 95%ДИ 3,02–44,19). И наконец во время поддерживающего этапа

химиотерапии целесообразно определение HGF плазмы крови (ОР 5,33; 95%ДИ 1,48-19,01).

Поскольку диагностика ВП с помощью комплекса стандартных клинико-инструментальных методов, включающих опросники, шкалы и электрофизиологическое обследование имеет ограничения в детском возрасте, поэтому рекомендованный набор биомаркеров, лежащий в основе разработанного алгоритма, позволит повысить качество оценки ВП, что улучшит диагностический процесс и нацелит на своевременное сопроводительное лечение.

Дополнительно представленный алгоритм позволяет выявить детей, имеющих предрасположенность к развитию ВП, что достигается с помощью проведения генотипирования однонуклеотидного варианта rs924607 в промоторной области гена *CEP72* путем полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Наличие генотипа СС характеризует низкий риск развития ВП и определяет проведение углублённого неврологического осмотра на всех этапах химиотерапевтического лечения по показаниям. В случае, если идентифицируется генотип ТТ или СТ, что способствует высокому риску присоединения нейротоксического расстройства, то рекомендуется консультация невролога в зависимости от этапа химиотерапии с выполнением лабораторного мониторинга цитокиновых маркеров плазмы крови и ликвора по предложенному лабораторному мониторингу.

Таким образом, представленный нами алгоритм позволит оценить вероятность развития ВП у детей, что даёт возможность перейти к персонализированному наблюдению за пациентом с учётом генетической предрасположенности к ВП. С помощью установленного перечня показателей цитокинового состава плазмы крови и ликвора осуществляется лабораторный мониторинг ВП на разных этапах химиотерапии, включая ранние сроки, что способствует своевременному назначению сопроводительного лечения.

Резюме

Вследствие изучения цитокиновых маркеров при лекарственной полиневропатии, индуцированной винкристином, у детей с ОЛЛ, нами сделаны следующие выводы.

Во-первых, следует отметить участие цитокинов в механизмах поражения периферической нервной системы, индуцированной винкристином, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биологических маркеров нейротоксичности. Среди интерлейкинов выделен IL-13 в плазме крови, исходная концентрация которого была в 2,3 раза выше ($p=0,042$) у детей с ВП. Отдельного внимания заслуживают факторы роста, имеющие важное значение в процессах, направленных на восстановление нервной ткани. В их числе отмечен фактор роста нервов (NGF- β), его первичный уровень был статистически значимо ниже ($p=0,045$) у пациентов с ранней манифестацией ВП, то есть во время первого лечебного цикла. Дополнительно в ходе исследования нами показано, что у детей без ВП наблюдалось синергическое повышение интерлейкинов стимулирующих и подавляющих воспаление, кроме того, выявлена тесная взаимосвязь между ними. Подобная содружественная реакция интерлейкинов может вносить вклад в предупреждение реализации ВП. Также, нами установлено повышение практически всех нейротрофических и васкулоэндотелиальных факторов роста плазмы крови на этапах проведения химиотерапии с тесными прямыми корреляционными связями среди них, которое превалировало в подгруппе исследуемого контингента без клинических признаков ВП. Полученные данные, вероятно, подтверждают взаимодействие этих факторов в процессах, отражающих более высокую степень защитных механизмов, у детей без поражения периферических нервов. При этом особое место отводится фактору роста VEGF-A, участвующему не только в ангиогенезе, но и в нейротрофических механизмах. Его концентрация на консолидирующем этапе химиотерапии была в 3,1 раза ($p=0,017$) выше, чем у пациентов с ВП. В дополнение при анализе цитокинового состава ликвора нами отмечено значимое повышение уровня хемокинов CXCL10/IP-10 и CXCL12/SDF-1 α у больных с нейротоксическим расстройством,

что тоже позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биомаркеров повреждения нервной ткани. Таким образом, проанализировав полученные результаты исследования, среди изучаемых цитокинов нами выделен спектр показателей, имеющих патогенетическое, прогностическое и диагностическое значение при ВП.

Во-вторых, нами установлены «критические» значения концентрации значимых цитокинов, которые обуславливают оптимальные диагностические характеристики, такие как диагностическая чувствительность и специфичность, величина AUC, что определяет достаточную точность лабораторных тестов. Соответственно, высокая диагностическая ценность выделенных параметров позволяет использовать их в клинической практике в качестве лабораторных критериев для верификации ВП. Полученные данные направлены на совершенствование методов диагностики в рамках алгоритма лабораторного мониторинга ВП у детей с ОЛЛ.

В-третьих, на основании полученных результатов проведённого исследования нами разработан алгоритм диагностики и прогнозирования ВП в педиатрической практике, базирующийся на оценке объективных лабораторных показателей цитокинов плазмы крови и ликвора. Предлагаемая диагностическая панель цитокиновых маркеров нейротоксичности винкристина определяет новый подход верификации ВП на разных этапах химиотерапии. Прогнозирование ВП у детей с ОЛЛ, основанное на генотипировании однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72*, направлено на определение группы высокого риска среди пациентов, получающих винкристин, что позволит адекватно спланировать объём оказания специализированной медицинской помощи.

ГЛАВА 5 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ В ОСТРОМ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

5.1 Оценка результатов применения нейрометаболической терапии при винкристиновой полиневропатии в остром периоде

В настоящее время не существует доказательных методов лечения ВП, что связывают с отсутствием полного понимания механизмов, лежащих в основе патогенеза. При многочисленных исследованиях, проведённых с участием взрослой популяции, не было продемонстрировано достоверного подтверждения предотвращения ВП с помощью лекарственных средств. Отсутствует доказательная база и по применению медикаментозной терапии в педиатрической практике. Поэтому одна из задач нашего исследования заключалась в оценке обоснованности назначения нейрометаболических препаратов детям с ВП в остром периоде.

С целью анализа результатов применения лекарственной терапии проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование с участием 98 детей с ВП. Все пациенты были разделены на три терапевтические группы, в которых было назначение следующих препаратов: группа 1 (n=31) – пиридоксин; группа 2 (n=36) – тиоктовая кислота; группа 3 (n=31) – инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, массе тела. Режим дозирования изучаемых препаратов определялся расчётом на кг массы тела ребёнка. Пиридоксин назначали внутривенно струйно в дозе 1 мг/кг/сутки. Раствор тиоктовой кислоты вводили внутривенно капельно 10–15 мг/кг/сутки, но не более 600 мг в день. Содержимое ампулы разводили в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили медленно, в течение не менее 30 минут. Инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарную кислоту применяли из расчёта 0,5 мл/кг/сутки, максимальная доза составляла не более 10 мл. Препарат вводили внутривенно капельно в разведении на 100 – 200 мл 0,9% раствора натрия хлорид с помощью инфузионного насоса со

скоростью от 1 до 4 мл/ч. Продолжительность курса медикаментозной терапии составила 30 дней, оценку результатов применения изучаемых препаратов проводили на основании анализа клинико-нейрофизиологической характеристики до и после лечения.

Ввиду того, что ВП у пациентов характеризовалась преимущественным поражением периферических нервов нижних конечностей, в первую очередь нами проведена детальная оценка полученных данных у этой категории детей. Результат применения препаратов определяли при сравнении значений по клиническим симптомам, серии шкал (СТАСЕ, ВАШ, NIS-LL) и тесту ФКХ, а также данным электрофизиологического исследования. Как видно из таблицы 44, при сравнительном анализе клинических проявлений ВП по шкалам/тесту не было выявлено статистически значимых отличий между пациентами различных терапевтических групп перед началом лечения.

Таблица 44 – Основные количественные клинические характеристики пациентов с неврологическими симптомами, связанными с поражением нижних конечностей (до лечения)

Показатель Me (Q1÷Q3)	Группа 1 n=19	Группа 2 n=31	Группа 3 n=19	p
Шкала СТАСЕ (степень токсичности)	2 (2÷2)	2 (2÷3)	2 (2÷3)	p ₁ =0,190 p ₂ =0,182 p ₃ =0,850
Шкала ВАШ (балл)	6 (0÷7)	5 (0÷7)	6 (3÷7)	p ₁ =0,429 p ₂ =0,533 p ₃ =0,095
Тест ФКХ (уровень)	4 (3÷5)	3 (3÷4)	4 (3÷5)	p ₁ =0,107 p ₂ =0,852 p ₃ =0,086
Шкала NIS-LL (балл)	10 (6÷12)	10 (8÷12)	6 (6÷12)	p ₁ =0,176 p ₂ =0,941 p ₃ =0,063

Примечание: p₁ – при сравнении показателей в группах 1 и 2; p₂ – при сравнении показателей в группах 1 и 3; p₃ – при сравнении показателей в группах 2 и 3.

Следует отметить, что по качественным признакам пациенты тоже были уравновешены. Основные жалобы больных во всех терапевтических группах, характеризовались проявлением мышечной слабости в дистальных отделах, приводящей к нарушению походки, трудностям при подъеме по лестнице, а в тяжёлых случаях отсутствием опоры и ходьбы. Одной из частых сенсорных жалоб была боль в нижних конечностях, другие нарушения встречались реже.

При сравнении жалоб в группе детей, получавших пиридоксин, к 30-м суткам терапии у пациентов со слабостью в нижних конечностях в большинстве случаев этот субъективный симптом сохранялся (Таблица 45). Однако из числа больных, имеющих двигательные нарушения, у половины человек отмечалось восстановление походки и у всех детей улучшилась активность при подъёме по лестнице, появилась опора на ноги и ходьба. В то же время у 2-х пациентов с сохраняющейся мышечной слабостью наблюдалось нарастание симптомов. В одном случае присоединилось нарушение походки, в другом – трудности при выполнении нагрузки (подъём по лестнице). По сенсорным расстройствам у всех детей наблюдалась положительная динамика, регрессировал болевой синдром и другие чувствительные нарушения. При этом с учётом разного исходного количества пациентов, имеющих определённый субъективный симптом, вывод о статистически значимом нивелировании признака получен только по болям в нижних конечностях ($p < 0,001$).

Таблица 45 – Сравнительный анализ динамики жалоб и субъективных симптомов у детей, получавших пиридоксин

Наименование симптома	Общее число (n=19)				p
	До лечения		После лечения		
	n	%	n	%	
Слабость в нижних конечностях	15	78,9	12	63,1	0,250
Нарушение походки	10	52,6	5	26,3	0,125
Трудности при подъёме по лестнице	7	36,8	1	5,3	0,070
Отсутствие опоры и ходьбы	2	10,5	0	0	0,500
Боли в нижних конечностях	12	63,2	0	0	<0,001
Парестезии в нижних конечностях	3	15,8	0	0	0,250
Аллодиния в нижних конечностях	4	21,1	0	0	0,125
Гиперестезия в нижних конечностях	3	15,8	0	0	0,250

Примечание: p – при сравнении показателей до и после лечения; % - доля пациентов по отношению к общему числу детей в группе.

Основные качественные клинические характеристики в группе детей, получавших тиоктовую кислоту, представлены в таблице 46. Сравнительный анализ признаков до и после лечения показал, что по моторным симптомам субъективно сохранялась мышечная слабость в нижних конечностях у большинства пациентов, но при этом статистически значимых отличий не наблюдалось. Вместе с тем существенные изменения были сопряжены с нарушением походки ($p=0,027$). Так, из 22 детей, имеющих данный симптом, у многих больных походка восстановилась ($n=16$) и в 6 случаях изменений не произошло. Одновременно с этим у 5-ти человек походка ухудшилась, что вероятно было связано с продолжающимся лечением винкристином. Аналогичная ситуация отмечалась у пациентов, имеющих трудности при подъёме по лестнице. В большинстве случаев, 7 из 9 детей после лечения не испытывали сложности при нагрузке, у 2-х человек динамики не было и 2 ребёнка приобрели указанный симптом. Существенные отличия касались сенсорных нарушений. У всех детей купировалась боль ($p<0,001$) и уменьшилось количество пациентов с парестезиями в нижних конечностях ($p=0,016$). По остальным субъективным симптомам (чувство «онемения», аллодиния, гипер- и гипестезия) также отмечалась положительная динамика.

Таблица 46 – Сравнительный анализ динамики жалоб и субъективных симптомов у детей, получавших тиоктовую кислоту

Наименование признака	Общее число (n=31)				p
	До лечения		После лечения		
	n	%	n	%	
Слабость в нижних конечностях	28	90,3	24	77,4	0,125
Нарушение походки	22	70,9	11	35,5	0,027
Трудности подъема по лестнице	9	29,0	4	12,9	0,180
Отсутствие опоры и ходьбы	5	16,1	0	0	0,063
Боли в нижних конечностях	15	48,4	0	0	<0,001
Парестезии в нижних конечностях	8	25,8	1	3,2	0,016
«Онемение» в нижних конечностях	3	9,7	0	0	0,625
Аллодиния в нижних конечностях	5	16,1	0	0	0,063
Гиперестезия в нижних конечностях	3	9,7	0	0	0,250
Гипестезия в нижних конечностях	5	16,1	1	3,2	0,125

Примечание: p – при сравнении показателей до и после лечения; % - доля пациентов по отношению к общему числу детей в группе.

При включении в комплекс медикаментозной терапии инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты при сравнительном анализе жалоб и субъективных симптомов до и при завершении лечения отмечено, что статистически значимые отличия также как и в предыдущей группе соотносились с сенсорными симптомами в виде купирования болевого синдрома ($p < 0,001$) и уменьшения частоты встречаемости парестезий в нижних конечностях ($p = 0,031$) к 30-му дню терапии. По другим чувствительным и двигательным неврологическим признакам также наблюдалась положительная динамика, хотя значимой разницы не было выявлено. Результаты сравнения жалоб и субъективных неврологических симптомов детей, получавших инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту представлены в таблице 47.

Таблица 47 – Сравнительный анализ динамики жалоб и субъективных симптомов у детей, получавших инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарную кислоту

Наименование признака	Общее число (n=19)				p
	До лечения		После лечения		
	n	%	n	%	
Слабость в нижних конечностях	13	68,4	9	47,4	0,125
Нарушение походки	7	36,8	3	15,8	0,219
Трудности подъема по лестнице	3	15,8	1	5,3	0,500
Отсутствие опоры и ходьбы	2	10,5	0	0	0,500
Боли в нижних конечностях	16	84,2	0	0	<0,001
Парестезии в нижних конечностях	7	36,8	1	5,3	0,031
«Онемение» в нижних конечностях	4	21,1	1	5,3	0,250
Аллодиния в нижних конечностях	5	26,3	0	0	0,063
Гиперестезия в нижних конечностях	4	21,1	0	0	0,125
Гипестезия в нижних конечностях	3	15,8	0	0	0,250

Примечание: p – при сравнении показателей до и после лечения; % – доля пациентов по отношению к общему числу детей в группе.

Оценивая неврологический статус детей перед началом и после лечения выявлено, что в каждой терапевтической группе статистически значимо увеличилась мышечная сила в дистальных отделах нижних конечностей по шкале MRCS. На момент окончания терапии у больных, получавших один из препаратов, показатель мышечной силы повысился на 1 балл (Таблица 48).

Таблица 48 – Сравнительный анализ объективных клинических признаков у детей, получавших медикаментозную терапию, на основании количественных шкал/тестов

Наименование количественного шкалы/тест	До лечения Me (Q1÷Q3)	После лечения Me (Q1÷Q3)	p
	Группа 1 (n=19), получавшие пиридоксин		
Шкала MRCS нижние конечности (балл)			
• проксимальный отдел	5 (3÷5)	5 (4÷5)	0,003
• дистальный отдел	3 (3÷4)	4 (3÷5)	<0,001
Шкала СТАСЕ (степень токсичности)	2 (2÷2)	1 (1÷2)	0,001
Тест ФКХ (уровень)	4 (3÷5)	5 (4÷5)	0,004
Шкала NIS-LL (балл)	10 (6÷12)	4 (2÷8)	0,001
	Группа 2 (n=31), получавшие тиоктовую кислоту		
Шкала MRCS нижние конечности (балл)			
• проксимальный отдел	5 (5÷5)	5 (4÷5)	0,705
• дистальный отдел	4 (3÷5)	5 (4÷5)	0,006
Шкала СТАСЕ (степень токсичности)	2 (2÷3)	2 (1÷2)	<0,001
Тест ФКХ (уровень)	3 (3÷4)	4 (4÷5)	<0,001
Шкала NIS-LL (балл)	10 (8÷12)	6 (4÷7)	<0,001
	Группа 3 (n=19), получавшие инозин+никотинамид+рибофлавин +янтарную кислоту		
Шкала MRCS нижние конечности (балл)			
• проксимальный отдел	5 (3÷5)	5 (4÷5)	0,317
• дистальный отдел	3 (3÷4)	4 (3÷4)	0,005
Шкала СТАСЕ (степень токсичности)	2 (2÷3)	1 (1÷2)	<0,001
Тест ФКХ (уровень)	4 (3÷5)	5 (4÷5)	0,007
Шкала NIS-LL (балл)	6 (6÷12)	2 (2÷6)	<0,001

Примечание: p – при сравнении показателей до и после лечения.

При идентификации неврологических проявлений по шкале СТАСЕ статистически было подтверждено снижение степени токсичности на момент окончания лечения во всех терапевтических группах. Исходный общий балл по шкале NIS-LL, который регистрировался у исследуемых детей, составил 10 (6÷12) баллов в первой группе; 10 (8÷12) баллов во второй группе и 6 (6÷12) баллов в третьей группе. После завершения терапии показатель существенно снизился и у больных, получавших пиридоксин и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту, полученный балл снизился до 4 (2÷8) и 2 (2÷6) соответственно. У пациентов, которые принимали тиоктовую кислоту,

интегральный показатель понизился до 6 (4÷7) баллов. Дополнительно во всех группах увеличилась и функциональная мобильность детей, которую оценивали с помощью теста «Функциональные категории ходьбы». В целом следует отметить, что по клиническим проявлениям выявлена позитивная динамика по всем количественным шкалам/тестам к 30-му дню применения изучаемых лекарственных препаратов. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии пиридоксина, тиоктовой кислоты и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты на имеющиеся моторные и сенсорные расстройства у пациентов с поражением периферических нервов конечностей, связанных с применением винкристина. В то же время необходимо учитывать роль сопутствующей терапии, которая назначалась одновременно при определённых неврологических симптомах. Так, например, при болях в конечностях дополнительно использовались ненаркотические или наркотические анальгетики в зависимости от интенсивности болевого синдрома, что способствовало его купированию.

При анализе первоначальных нейрофизиологических параметров, проведённых по методике определения амплитуды М-ответа большеберцового и малоберцового нервов, амплитуды ПД S-ответа поверхностного малоберцового и икроножного нервов, а также СРВ у пациентов исследуемых терапевтических групп, не было выявлено статистически значимых отличий по всем показателям. Выявленные изменения характеризовались снижением амплитуды М-ответа моторных нервных волокон малоберцовых нервов, остальные параметры находились в пределах нормативных величин. Соответственно мы провели сравнительный анализ значений амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов во всех трёх стандартных точках у пациентов до и после лечения. При динамическом исследовании электронейромиограмм оказалось, что после окончания курса терапии с применением изучаемых препаратов у детей во всех терапевтических группах сохранялось снижение амплитуды М-ответа и существенно не изменялось (Таблица 49). Таким образом, полученные данные об отсутствии восстановления аксонов малоберцовых нервов после проведённого

лечения свидетельствуют об устойчивом поражении периферических нервов при ВП в условиях постоянного воздействия токсического агента, которое требует продолжительного времени для регенерации аксонов.

Таблица 49 – Сравнительный анализ результатов ЭНМГ при исследовании глубокого малоберцового нерва у детей, получавших медикаментозную терапию

Сторона/точки стимуляции	Амплитуда М-ответа, мВ (норма > 3,0) медиана, Ме (Q1÷Q3)		p
	До лечения	После лечения	
	Группа 1 (пиридоксин) n=19		
Справа			
точка 1	2,1 (1,7÷3,1)	2,0 (1,0÷3,2)	0,465
точка 2	2,0 (1,3÷2,9)	1,9 (1,0÷3,2)	0,144
точка 3	2,0 (1,2÷2,9)	2,1 (1,1÷2,8)	0,068
Слева			
точка 1	2,0 (1,7÷2,2)	2,1 (0,8÷2,3)	0,357
точка 2	1,8 (1,4÷2,2)	1,5 (0,7÷2,5)	0,357
точка 3	2,1 (1,6÷2,3)	1,4 (0,7÷2,0)	0,713
	Группа 2 (тиоктовая кислота) n=31		
Справа			
точка 1	1,8 (1,0÷2,7)	2,1 (1,2÷2,8)	0,754
точка 2	1,6 (1,0÷2,3)	1,9 (1,0÷2,6)	0,969
точка 3	1,4 (1,1÷2,1)	2,0 (1,3÷2,9)	0,689
Слева			
точка 1	1,8 (1,1÷2,3)	1,7 (1,3÷2,8)	0,969
точка 2	1,7 (1,2÷2,5)	1,5 (0,9÷2,5)	0,722
точка 3	1,6 (1,2÷2,4)	1,9 (0,8÷2,8)	0,929
	Группа 3 (инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота) n=19		
Справа			
точка 1	1,9 (1,2÷3,2)	1,7 (0,7÷3,1)	0,555
точка 2	1,5 (0,8÷3,2)	1,6 (0,6÷2,9)	0,722
точка 3	1,1 (0,5÷3,0)	1,5 (0,8÷2,9)	0,721
Слева			
точка 1	1,9 (1,2÷2,9)	2,2 (1,1÷2,5)	0,645
точка 2	1,7 (0,9÷2,9)	2,1 (1,1÷2,3)	0,497
точка 3	2,0 (1,4÷3,2)	2,0 (1,0÷2,3)	0,059

Примечание: p – при сравнении показателей до и после лечения.

Вслед за проведением сравнительного анализа показателей в динамике до и после завершения терапии, мы сопоставили клиническое состояние пациентов по оцениваемым шкалам в терапевтических группах на 30-е сутки лечения и обнаружили, что интегральный показатель по шкале NIS-LL в группах детей, получавших пиридоксин и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарную кислоту

составил 4 (2÷8) и 2 (2÷6) баллов соответственно. У пациентов, которым назначалась тиоктовая кислота показатель достиг 6 (4÷7) баллов (Таблица 50).

Таблица 50 – Сравнительный анализ основных количественных клинических характеристик в терапевтических группах при завершении терапии

Показатель Me (Q1÷Q3)	Группа 1 n=19	Группа 2 n=31	Группа 3 n=19	p
Шкала СТАСЕ (степень токсичности)	1 (1÷2)	2 (1÷2)	1 (1÷2)	p ₁ =0,325 p ₂ =0,580 p ₃ =0,109
Шкала NIS-LL (балл)	4 (2÷8)	6 (4÷7)	2 (2÷6)	p ₁ =0,181 p ₂ =0,246 p₃=0,006
Тест ФКХ (уровень)	5 (4÷5)	4 (4÷5)	5 (4÷5)	p₁=0,049 p ₂ =0,842 p₃=0,035
Продолжительность жалоб при первом эпизоде ВП (дни)	19 (14÷25)	28 (15÷45)	19 (13÷30)	p₁=0,021 p ₂ =1,000 p₃=0,046

Примечание: p₁ – при сравнении показателей в группах 1 и 2; p₂ – при сравнении показателей в группах 1 и 3; p₃ – при сравнении показателей в группах 2 и 3.

Необходимо подчеркнуть, что у детей, которые принимали инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту балл оказался минимальным и существенно отличался от тех больных, кому назначали тиоктовую кислоту (p=0,006). Похожие различия получены и при сравнении уровня функциональной мобильности пациентов. По результатам сравнительного анализа временного показателя, то есть продолжительности неврологических симптомов, нами отмечено, что в группах детей, получавших пиридоксин и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту, долговременность сохранения симптомов первого эпизода ВП была одинаковой 19 (14÷25) и 19 (13÷30) дней. Причём оба значения статистически значимо отличались от длительности клинических проявлений при сопоставлении с теми пациентами, которым назначали тиоктовую кислоту. В итоге проведённый сравнительный анализ основных показателей клинической эффективности изучаемых препаратов свидетельствует о том, что

включение пиридоксина и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты в комплекс медикаментозной терапии в остром периоде ВП способствует значимым результатам по уменьшению степени выраженности и продолжительности клинических проявлений.

Одним из сенсорных нарушений при назначении винкристина является боль в области челюсти. Частота встречаемости этого симптома среди исследуемых детей с ВП составила 29,5% (n=31). Распределение пациентов, имеющих жалобу на боль в челюсти, по терапевтическим группам было следующим, группа 1 (n=10) – пиридоксин; группа 2 (n=10) – тиоктовая кислота; группа 3 (n=11) – инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота. До назначения лечения группы были однородные по возрасту, полу и показателям, по которым оценивалась клиническая эффективность, среди них степень нейротоксичности по шкале СТАСЕ и интенсивность боли по ВАШ. При сравнении субъективных проявлений у пациентов на фоне терапии боль в челюсти имела преходящий характер и полностью регрессировала. При этом её продолжительность в группе 1 составила 10 (6÷10) дней, в группе 2 – 10 (6÷12) и в группе 3 – 6 (3÷16) дней и статистически значимо не отличалось при сопоставлении сроков между группами (p1-2=0,746; p1-3=0,670; p2-3=0,595). Следует подчеркнуть, что дополнительно в зависимости от интенсивности болевого синдрома в качестве симптоматической терапии пациентам назначались ненаркотические или наркотические анальгетики, которые являются препаратами выбора для купирования боли у детей [7]. Вероятнее всего, факт полного исчезновения изучаемого симптома сопряжён с эффективностью комплексного лечения.

Для оценки вегетативных проявлений при ВП использовали сравнительный анализ клинической характеристики по опроснику Вейна А.М. При анализе состояния вегетативных нарушений у пациентов в терапевтических группах до назначения лечения отмечена средняя степень выраженности симптомов, среди которых преобладали расстройства, связанные с дисфункцией желудочно-кишечного тракта. Первоначально сумма баллов по опроснику статистически значимо не отличалась. У детей, получавших пиридоксин (n=13), составила 15

(15÷16) баллов; тиоктовую кислоту (n=13) – 15 (15÷17) баллов и препарат инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарную кислоту (n=16) – 16 (15÷18) баллов. Следует отметить, что продолжительность жалоб при вегетативной дисфункции, была практически одинаковой. У пациентов в группе 1 составила 14 (10÷15) дней, группе 2 – 14 (12÷23) дней, группе 3 – 18 (11÷20) дней ($p_{1-2}=0,216$; $p_{1-3}=0,060$; $p_{2-3}=0,901$). Так как во всех группах вегетативные симптомы регрессировали и сохранялись не более 30 дней, соответственно к моменту завершения лечения, продолжительность которого составила 1 месяц, общий балл по опроснику Вейна А.М. статистически значимо снизился до нулевого значения. В целом можно отметить клиническую эффективность изучаемых препаратов при нарушениях, связанных с дисфункцией вегетативной нервной системы у детей с ВП.

В процессе нейрометаболической терапии учитывали все нежелательные явления (НЯ) препаратов при их наличии по клиническим проявлениям и лабораторным показателям, которые проводятся всем пациентам в процессе рутинной практики по основному заболеванию. Следует отметить хорошую переносимость изучаемых лекарственных средств, и за период наблюдения НЯ выявлено не было.

5.2 Анализ результатов применения способа физической реабилитации, основанного на виртуальной технологии, при винкристиновой полиневропатии в восстановительном периоде

В последние годы виртуальная реальность (VR) рассматривается как перспективный метод в реабилитации пациентов при различных неврологических расстройствах [85, 263].

Поскольку ВП у ряда пациентов сопровождалась длительным сохранением неврологических симптомов и формированием последствий, что подтверждается данными настоящего исследования, мы провели разработанный курс реабилитационных мероприятий (Патент на изобретение «Способ реабилитации детей с неврологическими осложнениями, связанными с химиотерапией при остром лимфобластном лейкозе» RU № 2789174 от 30.01.2023г.) и оценили

результаты применения современной технологии ВР при лечении ВП в восстановительном периоде. Дизайн выполнен как интервенционное нерандомизированное контролируемое исследование с участием 20 детей с ВП, имеющих двигательные нарушения. Из когорты пациентов с двигательным дефицитом на основании установленных критериев сформированы две группы сопоставимые по численности, возрасту, полу и исходным клиническим показателям: основная группа (n=10) – пациенты, получавшие реабилитацию с использованием разработанного способа; контрольная группа (n=10) – пациенты, не получавшие реабилитацию с помощью заявленного способа.

Среди детей основной группы перед началом реабилитации выполнили электроэнцефалографическое исследование с функциональными пробами для исключения патологической активности, а также комплексную диагностику зрения, которая включала оценку остроты и полей зрения, глазного дна, авторефрактометрию с целью выявления возможных противопоказаний для использования виртуальной технологии. Анализ клинической эффективности применения реабилитационного курса проводили с помощью сравнения показателей функции нижних конечностей и мобильности исследуемых детей, основанных на шкалах и тестах, до и после реабилитации (через 2 недели). В конце каждого сеанса участники тестировались по опроснику SSQ для определения нежелательных явлений.

При интерпретации электроэнцефалограмм ни у одного из пациентов не было зарегистрировано эпилептиформной или иной патологической активности в фоновой записи и при проведении функциональных проб. Комплексная оценка офтальмологического статуса не выявила значимых изменений и противопоказаний со стороны органа зрения для применения технологии ВР. Анализ показателей функции нижних конечностей и мобильности пациентов до и после реабилитационного курса показал, что под воздействием ВР отмечалась положительная динамика по всем измерительным методикам (Таблица 51). Так, мышечная сила в дистальных отделах нижних конечностей увеличилась на 1 балл по шкале MRCS ($p=0,025$). При сравнении балла невропатических нарушений по

шкале NIS-LL наблюдалось его статистически значимое снижение ($p=0,003$). При оценке мобильности пациентов, особое внимание уделялось ходьбе и удержанию равновесия, которые тоже улучшились после проведённой реабилитации. Первичный балл по шкале равновесия Берга составил 45 (41÷52), что соотносится с пограничным пороговым значением, определяющим риск падения. После проведённого реабилитационного курса балл значительно повысился до 50 (44÷55), что характеризует низкий риск падения при ходьбе [298]. По тесту «Функциональная категория ходьбы» первоначально исследуемый контингент относился к 4-й категории «независим при ходьбе по ровной поверхности», которая определяет потребность пациента в посторонней помощи при подъёме по ступенькам, ходьбе по наклонной и неровной поверхности. В динамике мобильность детей достигла максимальной категории, соответствующей полной независимости при перемещении. Дополнительно улучшение походки после реабилитации в условиях ВР подтверждалось с помощью «Теста ходьбы с регистрацией времени», на основании которого статистически значимо увеличилась скорость передвижения ($p=0,008$).

Таблица 51 – Сравнительный анализ показателей функции нижних конечностей и мобильности пациентов, получавших реабилитацию с помощью разработанного способа (основная группа)

Наименование показателя	До реабилитации Me (Q1÷Q3)	После реабилитации Me (Q1÷Q3)	p
Шкала MRCS нижние конечности (балл)			
• проксимальный отдел	5 (3÷5)	5 (4÷5)	0,317
• дистальный отдел	3 (3÷4)	4 (3÷5)	0,025
Шкала NIS-LL (балл)	13 (7÷18)	11 (5÷15)	0,003
Шкала равновесия Берга (балл)	45 (41÷52)	50 (44÷55)	0,017
Тест ФКХ (уровень)	4 (2÷5)	5 (3÷5)	0,025
Тест ходьбы с регистрацией времени (м/с)	0,80 (0,12÷0,91)	0,90 (0,20÷1,00)	0,008

Примечание: p – при сравнении показателей до и после реабилитации; ФКХ – функциональная категория ходьбы; м/с – метры в секунду.

Нежелательные явления после тренировок были отмечены у 5-ти пациентов в виде чувства «тошноты», потливости, головокружения, чувства «сухого глаза» и «расплывчатости зрения». Следует отметить, что у каждого ребёнка развивалось от 1 до 2-х из перечисленных выше симптомов, которые имели незначительную степень выраженности и кратковременный характер. Причём у двух детей жалобы наблюдались после первых трёх сеансов и у остальных только после первой тренировки и в последующем не возобновлялись. В целом описанные симптомы, возникшие после погружения пациентов в виртуальное пространство, не требовали отмены изучаемого курса реабилитационной терапии.

У детей контрольной группы при сравнении клинических показателей исходных и контрольных, полученных при оценке неврологического состояния в динамике через 2 недели, статистически значимых отличий не выявлено по всем параметрам (Таблица 52).

Таблица 52 – Сравнительный анализ показателей функции нижних конечностей и мобильности пациентов, не получавших реабилитацию с помощью разработанного способа (контрольная группа)

Наименование показателя	Исходный показатель Me (Q1÷Q3)	Контрольный показатель Me (Q1÷Q3)	p
Шкала MRCS нижние конечности (балл)			
• проксимальный отдел	5 (3÷5)	5 (3÷5)	1,000
• дистальный отдел	3 (3÷4)	3 (3÷4)	0,157
Шкала NIS-LL (балл)	10 (9÷16)	10 (8÷16)	0,157
Шкала равновесия Берга (балл)	45 (41÷53)	46 (41÷53)	0,317
Тест ФКХ (уровень)	4 (2÷4)	4 (2÷4)	0,157
Тест ходьбы с регистрацией времени (м/с)	0,87 (0,09÷1,01)	0,88 (0,17÷1,00)	0,108

Примечание: p – при сравнении исходного и контрольного показателей.

Таким образом, проведение детям с двигательным дефицитом в восстановительном периоде ВП, реабилитации, включающей технологию ВР, продемонстрировало улучшение по всем объективным показателям в отличие от пациентов контрольной группы, которым данный способ не назначался.

Полученные обнадеживающие результаты определяют целесообразность проведения крупномасштабных исследований по применению современной технологии в комплексе специализированных реабилитационных программ при ВП в детском возрасте.

В качестве практического применения разработанного нами способа лечения ВП в восстановительном периоде с помощью системы ВР, приводим **клинический пример**. Пациент К., 8 лет, жалобы на неустойчивость и «прихрамывание» на правую ногу при ходьбе, перемещается в основном с помощью вспомогательного приспособления (трости). Из анамнеза заболевания: в течение 1 года мальчик наблюдается с ОЛЛ, получает химиотерапию по протоколу. На индукционном этапе, а именно с 29 суток лечения, появилась слабость в нижних конечностях, преимущественно справа, которая привела к нарушению походки (степпаж), ограничению опоры и ходьбы на пятках. При оценке неврологического статуса данные за нижний периферический парапарез со слабостью мышц перонеальной группы до 3-х баллов по шкале MRCS. При проведении ЭНМГ-исследования выявлены признаки моторной аксональной невропатии малоберцовых нервов со снижением амплитуды М-ответа справа (в точке 1 – 1,2; в точке 2 – 1,2; в точке 3 – 1,2 мВ) и слева (в точке 1 – 2,4; в точке 2 – 2,2; в точке 3 – 2,73 мВ). Проведён комплекс медикаментозной и традиционной реабилитационной терапии с медленной положительной динамикой и частичным восстановлением функции конечностей. На фоне продолженной химиотерапии по основному заболеванию в период реиндукции второй консолидации присоединились боли в нижних конечностях от умеренных до интенсивных (6/9 баллов по «Лицевой шкале боли»), требующих назначения ненаркотических анальгетиков. При оценке по опроснику DN4 получено 5 баллов, что свидетельствует о невропатическом характере боли. Стойкий болевой синдром, который сохранялся до 6 месяцев, усугубил состояние пациента, сформировалась негативная реакция на двигательную активность с полным отказом от самостоятельной ходьбы. В ходе длительного полугодового реабилитационного лечения, включающего традиционные терапевтические подходы, занятия с

психологом достигнута возможность ходьбы с помощью вспомогательного приспособления (трости), сформировался патологический стереотип ходьбы. При оценке неврологического статуса в двигательной сфере – мышечная сила в верхних конечностях равна 5-ти баллам, снижение мышечной силы в нижних конечностях до 3-х баллов в проксимальном и дистальном отделах справа и до 4-х баллов слева. Сухожильные рефлексy верхних конечностей не изменены, нижних конечностей снижены, преимущественно справа. Патологических кистевых и стопных рефлексов нет. Пациент перемещается с дополнительной опорой на трость, возможна самостоятельная ходьба с нарушением равновесия. Центр тяжести смещён на левую нижнюю конечность, при опоре на правую ногу ставит стопу на поверхность пяткой, не совершая переката с пятки на носок и отталкивания, практически отсутствует последовательное сгибание и разгибание в коленном суставе правой нижней конечности. При оценке способности к статическому и динамическому равновесию по шкале баланса Берга сумма баллов составила 35, что определяет высокий риск падения при ходьбе без посторонней помощи. Скорость ходьбы составила 0,07 м/с, это значительно ниже средней скорости для данной возрастной группы, которая достигает 1,05 м/с [58]. На рисунке 12 представлена серия фотографий пациента, которые демонстрируют нарушение положения тела в пространстве, связанного с неустойчивой походкой.



Рисунок 12 – Фотографии пациента К. во время ходьбы (до назначения разработанного способа реабилитации)

Нами проведён курс восстановительной терапии по разработанной методике с использованием современной технологии, основанной на иммерсивной ВР. Ребёнок выполнял комплекс упражнений в игровом формате с полным погружением в трёхмерное пространство с помощью шлема ВР. Пациенту предлагались сценарии с выполнением заданий, направленных на захват и манипуляцию предметами, координацию движений, равновесие, приседание и ходьбу. С целью контроля в процессе игры применялся ноутбук, а для предотвращения падения использовался поддерживающий пояс. Реабилитационный курс состоял из 6-ти сеансов по одной тренировке в день продолжительностью 30 минут с частотой 3 раза в неделю. В конце каждого сеанса пациент оставался под наблюдением в течение 10 – 15 минут. После выхода из виртуального пространства проводилось тестирование по опроснику SSQ на наличие симптомов симуляторного расстройства. Следует отметить отсутствие нежелательных явлений и хорошую переносимость всех тренировок.

При завершении лечения через 2 недели отмечалась положительная динамика. У ребёнка расширилась двигательная активность, он начал в бытовых условиях ходить самостоятельно без вспомогательного приспособления, появилось приседание с частичной амплитудой. При оценке неврологического статуса: в двигательной сфере выявлено увеличение мышечной силы в правой нижней конечности до 4-х баллов в проксимальном и дистальном отделах. Улучшилось равновесие, суммарный балл по шкале баланса Берга увеличился до 42, что приближено к баллу 45, который определяет низкий риск падения при перемещении без посторонней помощи. Скорость ходьбы увеличилась в два раза до 0,18 м/с. В биомеханике ходьбы появилось последовательное частичное сгибание и разгибание в коленном суставе правой нижней конечности. Представленные на рисунке 13 фотографии наглядно отражают положительную динамику, связанную с улучшением походки.



Рисунок 13 – Фотографии пациента К. во время ходьбы (после назначения разработанного способа реабилитации)

Таким образом, представленный клинический случай продемонстрировал существенное расширение двигательной активности пациента, связанного практически с полным восстановлением равновесия, увеличением скорости ходьбы в 2 раза. Следует отметить отсутствие нежелательных явлений и повышенный интерес ребёнка к тренировкам в игровом формате в условиях виртуальной среды, что могло усилить интенсивность реакции на реабилитацию.

Резюме

Итак, улучшение клинических показателей у детей с ВП при назначении пиридоксина, тиоктовой кислоты и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты свидетельствует об их терапевтической эффективности. Принимая во внимание данные, полученные в ходе сравнительного анализа изучаемых препаратов, следует отметить, что относительно лучший результат был достигнут у пациентов, получающих пиридоксин и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту. Причём оба препарата имели равноценную клиническую значимость. Однако, при динамической оценке показателей ЭНМГ-исследования оказалось, что после окончания курса терапии с применением изучаемых препаратов у детей во всех терапевтических группах сохранялось снижение амплитуды М-ответа и существенно не изменялось. Соответственно, полученные данные об отсутствии восстановления аксонов малоберцовых нервов после проведённого лечения свидетельствуют об устойчивом поражении

периферических нервов при ВП в условиях постоянного воздействия токсического агента, которое требует продолжительного времени для регенерации аксонов.

Оценка результатов применения курса восстановительного лечения ВП у детей с помощью разработанного нами способа реабилитации, основанного на современной технологии ВР, свидетельствует о положительных результатах. По всем измерительным методикам функции нижних конечностей и двигательной активности пациентов до и после реабилитационных мероприятий отмечалось статистически значимое улучшение клинических показателей в отличие от пациентов контрольной группы, которым реабилитация с помощью ВР не проводилась. Это позволяет рассматривать разработанный способ реабилитации как перспективный метод, который может дополнить традиционную терапию в восстановительном периоде ВП у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является одной из частых онкологических патологий у детей. За последние десятилетия современная программная химиотерапия привела к существенному улучшению прогноза в достижении ремиссии заболевания с выживанием пациентов [1, 75, 76, 279, 308]. Однако назначение противоопухолевых средств влечёт за собой ряд побочных эффектов, присоединение которых может быть причиной временного прерывания жизненно важного лечения, что влияет на прогноз основного заболевания [69]. Винкристин относится к базовым препаратам в онкологической практике и включён в схемы химиотерапии ОЛЛ у детей. Одним из значимых осложнений, связанных с нейротоксичностью цитостатика, является периферическая полиневропатия, приводящая не только к ограничению дозы винкрестина, но и вызывающая серьёзные нарушения физического и психического здоровья пациентов [383].

Актуальность проблемы винкрестиновой полиневропатии (ВП) формирует приоритетные направления в неврологии, детской онкологии и педиатрии, ориентированные на углубление знаний в нескольких областях. Во-первых, отсутствие понимания возможных предикторов не даёт оснований выделить группу пациентов с высоким риском поражения периферической нервной системы при лечении винкрестином. На современном этапе однонуклеотидные замены в генах-кандидатах, ассоциированных с ВП, рассматриваются в качестве перспективных прогностических маркеров риска, определение которых позволит подобрать индивидуальную дозу препарата для каждого пациента, чтобы обеспечить наилучший терапевтический эффект и свести к минимуму возможные побочные реакции. Поэтому одним из важных направлений является поиск потенциальных генетических предикторов, что поможет разработать стратегию первичной профилактики ВП.

Во-вторых, существенное расхождение данных о частоте встречаемости ВП у детей с ОЛЛ, свидетельствует о недостаточности стандартизированных

диагностических критериев в педиатрической практике [68, 145, 282, 366]. Важно подчеркнуть, что известные методы исследований, включая электрофизиологические, не всегда информативны для подтверждения диагноза. Соответственно становится очевидной потребность формирования новых подходов в диагностике ВП, что предопределяет уточнение патогенетических закономерностей её развития. Особый интерес представляет рассмотрение патогенеза с позиции участия иммунной системы и определения роли цитокинов в предполагаемых механизмах поражения периферических нервов, которые можно будет использовать в качестве доступных и информативных лабораторных биомаркеров для прогнозирования ВП, а также её диагностики на разных этапах химиотерапии.

В-третьих, недостаток убедительных доказательств эффективности изученных фармакологических средств при ВП создаёт необходимость поиска препаратов с механизмами действия, направленными на патогенез повреждения периферических нервов и их восстановление, которые будут успешно применяться в детском возрасте. В последние годы в качестве дополнительного терапевтического ресурса для улучшения традиционного лечения при ВП рекомендуются нефармакологические вмешательства, особенно физические методы. Однако необходимы инновационные подходы в реализации реабилитационных мероприятий в педиатрической практике, нацеленные на повышение эффективности и ускорение восстановления утраченных функций при ВП.

Таким образом, вследствие современных аспектов была сформулирована цель исследования – установить клинико-патогенетические закономерности формирования и особенности течения винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, выявить потенциальные биологические маркеры винкристиновой нейротоксичности, разработать новый способ диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения.

В процессе проведения научной работы применяли следующий набор методов исследований: библиографический, аналитический, клинический,

лабораторно-инструментальный, наблюдательный, сравнительный анализ, экспериментальный, статистический. Сбор материала проводился на основании сплошного наблюдения и с помощью формирования статистических выборок, характер которых определялся направленностью поставленных задач.

Для уточнения частоты регистрации ВП у детей и установления ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* с развитием нейротоксического расстройства выполнено сплошное когортное наблюдательное исследование с набором 200 детей в возрасте от 3-х до 17-ти лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ALL-MB 2015.

Нами показано, что за период химиотерапевтического лечения ВП встречалась у 81,0% (n=162) детей с ОЛЛ. В большинстве случаев заболевание манифестировало на индукционном этапе (87,6%). Значимость этого периода в дебюте ВП мы объясняем его интенсивностью и включением многократных лечебных циклов, определяющих высокую частоту введения винкристина. Обращало на себя внимание появление неврологических симптомов на первом и втором лечебных циклах химиотерапии у 76,0% (n=108). Необходимо отметить, что в научной литературе информации о ранних сроках формирования ВП немного. Так, Okada N. et al. (2014) в своей работе показали возможность развития ВП во время первого лечебного цикла у взрослых [278]. Полученные результаты нашего исследования свидетельствуют о ранней манифестации нейротоксического расстройства у детей.

Принимая во внимание предыдущие исследования, которые установили, что никакие клинично-демографические параметры не демонстрируют убедительного потенциала в качестве информативных предикторов ВП [123, 283, 366, 373, 378, 381, 383]. Мы провели оценку прогностической значимости однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* у 199 российских детей с ОЛЛ. Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов показали, что частота встречаемости минорной аллели (аллель риска, Т) составила 42,2% (168/398), основной аллели (С) – 57,8% (230/398). Нами отмечено, что среди больных с ВП

часто определялась аллель Т, а у детей без ВП – аллель С (Рисунок 14). Полученные данные позволили установить следующее: наличие аллели Т статистически значимо связано с ВП и увеличивает шанс её развития в 2,2 раза.

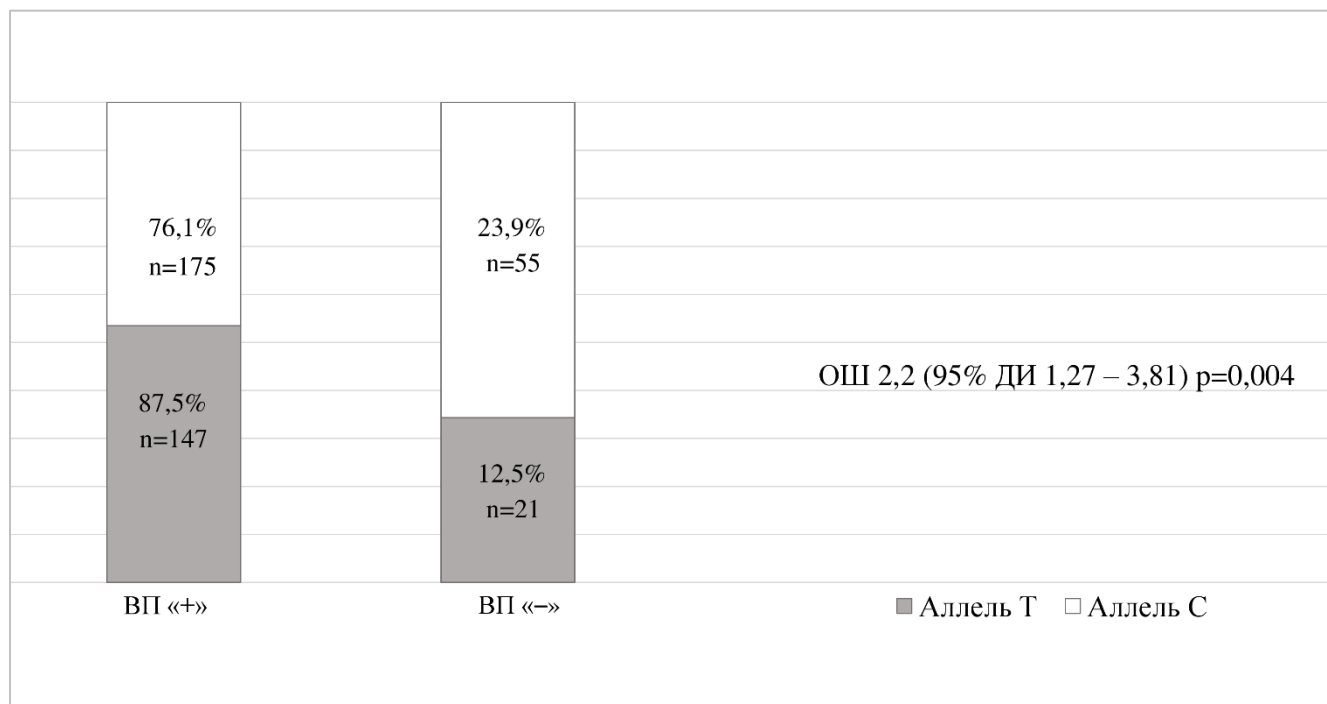


Рисунок 14 – Распределение частоты встречаемости аллелей в гене *CEP 72* в исследуемых группах и шанс развития ВП у детей в зависимости от носительства аллели риска (Т)

В последующем для подтверждения того, что однонуклеотидный полиморфизм rs924607 в гене *CEP72* является фактором риска в отношении ВП мы изучили взаимосвязь генотипов с винкристиновой нейротоксичностью. Распределение детей в зависимости от генотипа было следующим: ТТ – 19,1% (38); СТ – 46,2% (92) и СС – 34,7% (n=69). При этом среди тех, кто имел генотип СС, частота не заболевших ВП была значимо выше и составила 30,4% (n=21) относительно пациентов с генотипами СТ и ТТ 14,1% (n=13) и 10,5% (n=4) соответственно (Рисунок 15).

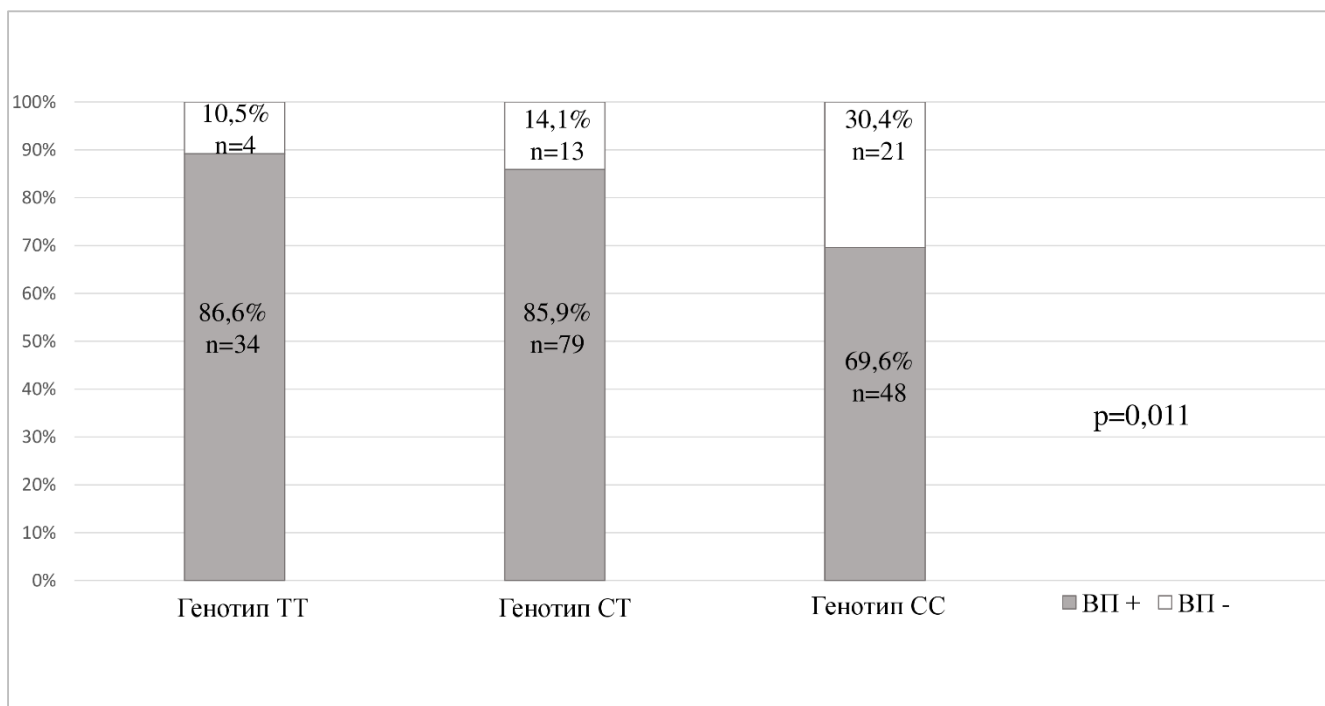


Рисунок 15 – Распределение частоты развития ВП у детей в зависимости от генотипа (%)

Важно отметить, что ряд зарубежных авторов, изучавших однонуклеотидный вариант rs924607 в гене *CEP72*, обозначают роль генотипа ТТ в развитии ВП, а генотипы СТ и СС ассоциируют с низким риском винкристиновой нейротоксичности [125,291]. Итоги нашей работы показывают, что дети с генотипом СТ по частоте регистрации ВП практически не отличались от пациентов, имеющих генотип ТТ. Такая ситуация, на наш взгляд, связана с тем, что исследования, проведённые в популяциях с разным генетическим фондом, применением других протоколов лечения ОЛЛ могут различаться по полученным результатам.

При объединении групп нами установлено, что среди больных с ВП частота встречаемости тех, кто имел аллель риска в гомо- или гетерозиготном состоянии составила 70,2% (n=113) и была статистически значимо выше (p=0,004) при сравнении с группой детей без ВП. Дополнительно для уточнения влияния генотипов на вероятность развития ВП нами проведен расчёт отношения шансов и подтверждена статистически значимая взаимосвязь в той комбинации, где детей с генотипом СС противопоставляли с пациентами с генотипами СТ и ТТ (Рисунок 16).

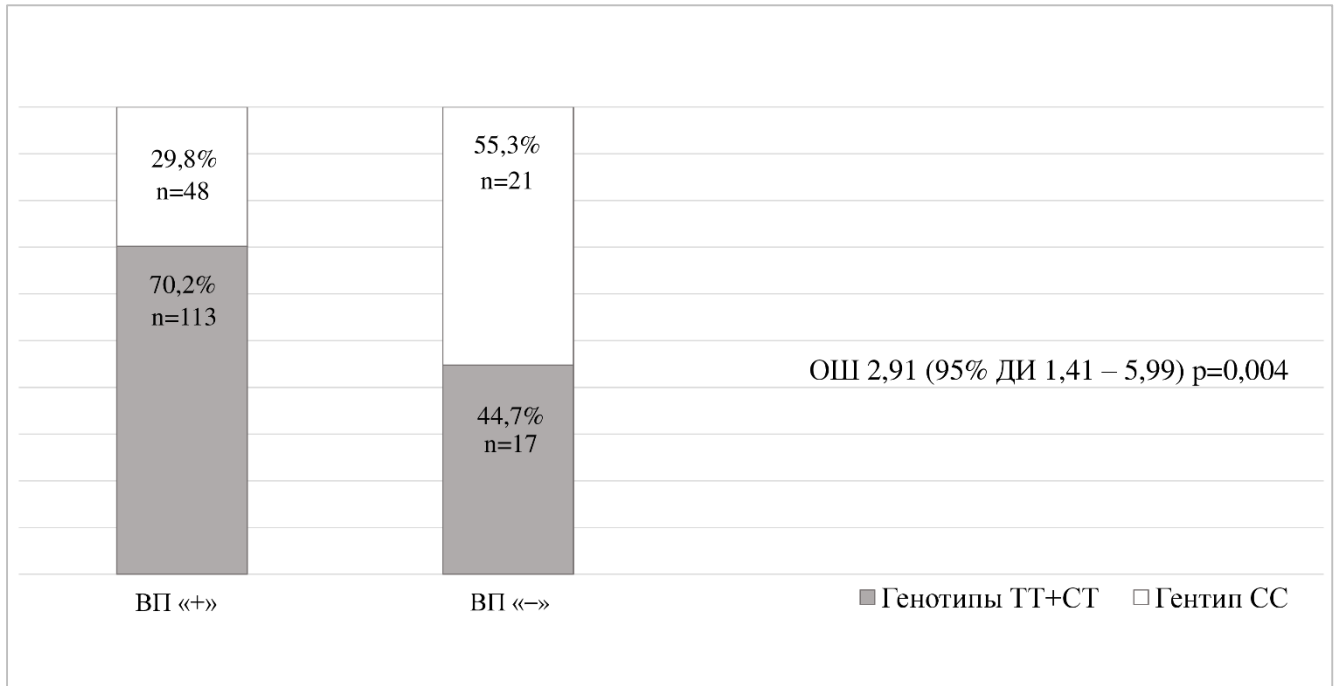


Рисунок 16 – Распределение частоты встречаемости генотипов в исследуемых группах и шанс развития ВП у детей в зависимости от генотипа

Таким образом, у пациентов с генотипами ТТ или СТ, шанс присоединения ВП практически в 3 раза выше, чем у детей с генотипом СС. Вероятно, не только гомозиготное, но гетерозиготное носительство аллели Т может вызывать снижение уровня мРНК и синтеза белка *CEP72* в нейронах, повышая их чувствительность к винкрестину.

В целом, результаты нашего исследования демонстрируют, что однонуклеотидный полиморфизм rs924607 в гене *CEP72* является ранним прогностическим признаком развития ВП у детей с ОЛЛ. Это даёт основание рассматривать его в качестве многообещающего генетического маркера для выявления группы пациентов, имеющих предрасположенность к ВП. Поэтому мы определили основные показатели диагностической информативности, направленные на оценку достоверности лабораторного теста идентификации генетического маркера с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в исследуемой группе детей, в зависимости от формирования ВП. Получены следующие диагностические характеристики: чувствительность – 70%; специфичность – 55%; предсказательная ценность положительного результата – 87%; предсказательная ценность отрицательного

результата – 30% и диагностическая эффективность – 67%. Принимая во внимание, высокую частоту развития ВП, полученные показатели позволяют рассматривать лабораторный тест приемлемым для выявления детей, имеющих предрасположенность к ВП при лечении ОЛЛ и рекомендовать его в клинической практике. На основании полученных результатов разработан «Способ оценки риска развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом», заявка на изобретение № 2023115384/14(032745) от 09.06.2023г.

С целью детальной оценки анамнестических и клинико-инструментальных признаков ВП проведено проспективное сплошное когортное наблюдательное исследование с включением 131 ребёнка с ОЛЛ. В процессе наблюдения на протяжении химиотерапии у 81,0% (n=106) пациентов сформировалась ВП и у 19,0% (n=25) детей клинических симптомов поражения периферической нервной системы не было выявлено.

При рассмотрении клинико-демографических факторов риска развития ВП нами отмечено, что значимой взаимосвязи между половозрастными характеристиками пациентов и манифестацией нейротоксического расстройства не установлено. Распределение больных по полу было равномерным возрастная медиана у детей в подгруппе основной составила 6 (3÷8) лет, а в подгруппе сравнения – 5 (3÷7) лет ($p=0,680$). Полученные результаты не противоречат литературным данным. Согласованности в отношении влияния этих признаков на винкристиновую нейротоксичность в педиатрической популяции не существует [125, 381]. Среди изучаемых данных преморбидного фона детей мы не выявили значимых факторов, имеющих взаимосвязь с ВП. Однако, обращала на себя внимание категория «часто болеющий ребёнок», имеющая тенденцию к преобладанию в подгруппе больных с ВП ($p=0,060$) и составляющая 36,2% (n=37) человек. При оценке терапевтических групп, определяющих интенсивность специфического лечения в зависимости от диагностических критериев ОЛЛ, мы не обнаружили статистически значимой разницы по частоте встречаемости детей, имеющих промежуточный, стандартный или высокий риск, между когортами

пациентов с ВП и без неё. Вероятно, отсутствие взаимосвязи объясняется общими принципами назначения винкристина, согласованными с тем, что кратность, путь введения и расчёт дозы препарата аналогичны в каждой терапевтической группе ОЛЛ. Также нами показано, что сочетанное применение цитостатика с лучевой и сопроводительной терапией не повлияло на степень его нейротоксичность. В целом, при анализе факторов риска, связанных с клинико-демографическими параметрами, нами не отмечено весомых предикторов, которые бы могли иметь прогностическую значимость в отношении определения группы высокого риска по развитию ВП.

Общеизвестно, что ВП относится к дозозависимым побочным эффектам винкристина и частоту возникновения связывают с кумулятивной дозой препарата, количеством циклов лечения [283, 324]. Однако в проведённых работах по изучению дозозависимости у детей нет убедительных доказательств о взаимосвязи между суммарной дозой препарата и нейротоксичностью [173, 174, 270, 366, 377]. В нашем исследовании показано, что в большинстве случаев 84,9% (n=90) ВП манифестировала на индукционном этапе химиотерапии, когда кумулятивная доза введённого препарата составила 2,8 (1,5÷4,1) мг. Обращало на себя внимание появление неврологических симптомов в ранние сроки на первом цикле химиотерапии у 42,2% (n=38) больных при кумулятивной дозе винкристина 1,5 (1,4÷1,5) мг. Такую высокую частоту регистрации ВП в ранние сроки мы поясняем строгим диагностическим подходом с использованием не только субъективных, но объективных методов диагностики.

При детальной оценке клинико-электрофизиологических особенностей ВП отмечено, что клиническая картина характеризовалась разнообразием неврологических симптомов и у большей части больных (67,9%) наблюдался сочетанный характер нарушений. Наиболее распространенной была комбинация сенсорных и моторных проявлений у половины детей (51,4%). Важно подчеркнуть, что среди пациентов с ранним дебютом ВП выявлено статистически значимое (p=0,038) преобладание сочетанных неврологических нарушений с комбинацией моторных, сенсорных и вегетативных симптомов. Полученные

данные свидетельствуют о повышенной чувствительности всех типов нервных волокон периферических нервов к винкрестину у этой категории больных.

По нашим наблюдениям у пациентов преобладала ВП сопоставимая со 2-й степенью токсичности по шкале СТСАЕ – 66,0% (n=70) случаев. ВП 3-й степени регистрировалась у 30,2% (n=32) детей. В педиатрических исследованиях частота встречаемости тяжёлой ВП колеблется в диапазоне от 0 до 37%, что сопряжено с разными алгоритмами её оценки [68, 282, 286]. Взаимосвязи между степенью нейротоксичности, сроком манифестации ВП и кумулятивной дозой винкрестина мы не нашли. Как известно ВП является осложнением, ограничивающим дозу противоопухолевого препарата, что может усугублять течение ОЛЛ и увеличивать риск развития рецидива [14, 69]. Практически у половины исследуемых детей (45,1%) наличие ВП послужило причиной медикаментозной коррекции в отношении винкрестина.

В клинической картине первого эпизода ВП наиболее часто были представлены моторные и сенсорные симптомы, встречающиеся в равной степени у 70,7% (n=75) пациентов. Вегетативные расстройства отмечались у 39,6% (n=42) человек. Причём сенсорные и вегетативные признаки манифестировали раньше на 15,0 (11,0÷25,0) и 16,0 (11,0÷20,0) дни соответственно в отличие от моторных нарушений, возникающих на 21,0 (16,5÷26,5) день (p=0,019 и p=0,002). Такую закономерность можно объяснить более высокой чувствительностью к повреждающим агентам, включая воздействие винкрестина, тонких нервных волокон. В результате происходит особенно быстрое их вовлечение в патологический процесс в отличие от толстых моторных нервных волокон [127].

Основополагающим симптомом со стороны чувствительной сферы была боль, которая регистрировалась у 90,6% (n=68) человек, из них у большинства пациентов (77,9%) боль локализовалась в одной области и у 22,1% – в нескольких участках. Распространёнными анатомическими зонами локализации боли были нижние конечности (n=50) и челюсти (n=31), что сопоставимо с литературными данными [270, 282]. Для дифференциальной диагностики боли использовали опросник DN4, который с учётом возраста детей удалось провести у 30 пациентов

с болью в конечностях, что позволило установить невропатической компонент болевого синдрома. По степени интенсивности практически у половины больных регистрировалась сильная боль (45,6%) и у 30,9% детей – боль средней интенсивности. Это определило назначение им анальгетиков, включая наркотические препараты, каждому третьему ребёнку. При сравнительном анализе продолжительности болевого синдрома в зависимости от её локализации, выявлено, что медианный срок болей в конечностях был больше, чем у пациентов, имеющих боль в челюсти, и составил 25,0 (17,0÷34,0) дней ($p=0,007$). Полученная закономерность вполне обоснована и, вероятно, объясняется длиной поражённого нерва.

Одним из частых проявлений ВП были моторные нарушения, проявляющиеся слабостью в нижних конечностях у 74 человек, что привело к нарушению походки у большей части детей (66,7%), треть больных испытывали трудности при подъеме и спускании по лестнице (34,7%), а каждый пятый ребёнок не мог стоять с опорой на ноги и самостоятельно ходить (20,0%). Из числа пациентов, не способных к передвижению, преобладали дети до 4-х лет, медианный возраст составил 3 (3÷4,5) года. Некоторые исследователи отмечают такую же закономерность в своих работах и связывают её с неполным созреванием и недостаточной миелинизацией периферических нервов у детей младшего возраста, что приводит к более тяжёлым двигательным нарушениям [68, 356].

В целом, в исследуемой группе пациентов преобладала клиника, связанная с поражением нижних конечностей у 82,1% ($n=87$) из общего числа детей ($n=106$). При объективной оценке в большинстве случаев (85,0%) наблюдалось снижение силы в дистальных группах мышц, приводящей, как правило, к нарушению диапазона движений голеностопных суставов при тыльном сгибании стоп. Полученные результаты соразмерны с литературными источниками, согласно которым при ВП в первую очередь вовлекается дистальная мышечная группа [68, 80, 209]. В основном регистрировались умеренные парезы (44,8%), лёгкие и скрытые парезы встречались у каждого

четвёртого ребёнка (25,3%). ВП с грубыми или выраженными парезами наблюдалась у 14,9% больных. При оценке чувствительной сферы отмечалось снижение различных видов чувствительности: вибрационной (19,5%), тактильной (10,3%), мышечно-суставной (12,6%) и болевой (2,3%). Тестирование рефлекторной сферы показало снижение или отсутствие ахилловых и коленных рефлексов у 100% и 58,6% детей соответственно. В итоге при количественной оценке неврологических симптомов по шкале NIS-LL нами отмечено, что общий балл в исследуемой группе пациентов составил 10,0 (6,0÷12,25) баллов.

Клиническая картина, связанная с вегетативной дисфункцией, встречались у 39,6% (n=42) детей и характеризовалась разнообразной симптоматикой. При этом основополагающее значение имели гастроинтестинальные симптомы в виде запоров (88,1%) и болей в животе (61,9%). Следующим значимым проявлением были вегетативно-сосудистые расстройства в конечностях у 80,9% детей со снижением кожной температуры (59,5%), гипергидрозом (21,4%) стоп и кистей. В отдельных случаях возникали тазовые расстройства по типу нарушения мочеиспускания (11,9%).

При сравнительном анализе продолжительности первого эпизода ВП нами отмечено, что медианный срок моторных нарушений составил 30,0 (16,0÷45,0) дней и был самым длительным в отличие от вегетативных симптомов – 15,0 (10,0÷21,0) дней ($p<0,001$) и сенсорных расстройств – 10,0 (7,0÷15,0) дней ($p<0,001$). Соответственно, можно предположить, что при повреждении двигательных нервов требуется больше времени на их восстановление для нивелирования клинических симптомов.

Таким образом, клинический фенотип ВП охватывает широкий спектр дисфункций с поливариантным характером неврологических нарушений у большинства детей. Причём в нашем исследовании показано, что сенсорные и моторные симптомы встречались с одинаковой частотой. В литературных источниках по этому вопросу имеются противоречивые данные и большинство исследователей описывает частое вовлечение двигательных нервов у детей с ВП [191, 193, 262]. Работ, посвящённых изучению чувствительных нарушений в

педиатрической практике немного [270, 282]. Одна из основных причин ограничений связана с тем, что дети, особенно младшего возраста, затрудняются дифференцировать сенсорные симптомы и описывать их характер. Поэтому в своём исследовании при возникновении болевого синдрома у детей дошкольного возраста, из-за невозможности определить невропатический компонент с помощью опросника DN4, для диагностики мы полагались на клинику и временную связь появления боли с введением винкристина.

В нашем исследовании проведено катамнестическое наблюдение детей с ВП и медианный срок мониторинга составил 728,0 (605,5÷728,0) дней. Необходимо отметить, что в научной литературе немного работ, посвящённых изучению ВП на протяжении всего курса химиотерапевтического лечения, во время которого пациенты продолжают получать винкристин на этапах консолидирующей и поддерживающей химиотерапии. За период наблюдения у большей части детей (62,2%) симптомы ВП повторялись с разной частотой и преобладали пациенты, имеющие 2–3 эпизода за весь период лечения (81,9%). Клиника повторных событий сопровождалась сенсорными и моторными нарушениями (64,2% и 28,5% соответственно) с максимальной частотой на консолидирующем этапе химиотерапии и уменьшением на поддерживающем лечении. В целом, эпизоды ВП имели обратимый характер, категория детей с необратимыми неврологическими нарушениями составила 8,5%.

Подтверждением полиневропатии в группе детей с поражением конечностей явились отклонения на ЭНМГ. У 85,0% детей с ВП было отмечено снижение амплитуды М-ответа при исследовании малоберцовых нервов, в 15,0% случаев – большеберцовых нервов, что свидетельствует об аксональном поражении моторных волокон. Полученные нами данные не противоречат источникам литературы, и преобладающая уязвимость малоберцовых нервов при токсическом воздействии винкристина описывается многими исследователями [68, 80, 191, 193]. При сравнении показателей ЭНМГ у детей в зависимости от характера неврологических симптомов нами выявлено значимое снижение амплитуды М-ответа при исследовании малоберцовых нервов у категории

пациентов с реализованными двигательными нарушениями в отличие от больных с чувствительными расстройствами, у которых отмечено отсутствие изменений со стороны сенсорных нервов при наличии соответствующей симптоматики. Таким образом, следует признать информативность ЭНМГ в отношении оценки проводящей функции моторных волокон периферических нервов, включая субклинические изменения и недостаток метода для диагностики сенсорных нарушений у детей с ВП. При динамическом проведении электрофизиологического метода на этапах консолидирующей и поддерживающей химиотерапии у пациентов с ВП сохранялись признаки аксонального поражения малоберцовых нервов и показатели амплитуды М-ответа при контрольных исследованиях статистически значимо не отличались на протяжении всего периода химиотерапевтического лечения, что может являться итогом длительного воздействия винкристина и медленными процессами восстановления при дегенерации аксонов.

Так как механизмы патогенеза ВП до конца не ясны, поэтому следующая задача нашей работы заключалась в уточнении патогенетических аспектов винкристиновой нейротоксичности у детей с ОЛЛ, основанных на изучении цитокинов плазмы крови и ликвора с определением информативных лабораторных биомаркеров для диагностики ВП. В общей сложности мы проанализировали 45 показателей цитокинового профиля до назначения химиотерапии и на всех этапах противоопухолевого лечения, что позволило нам выявить ряд закономерностей.

При оценке интерлейкинов (IL) нами установлено, повышение уровня практически всех IL в группе пациентов, развивших в последующем клинику ВП. Особого внимания заслуживал IL-13, содержание которого было в 2,3 раза выше ($p=0,042$) в отличие от детей, не сформировавших полиневропатию на фоне химиотерапии. В последние годы появились отдельные сообщения о взаимодействии IL-13 с нервной системой в процессах повреждения нейронов и клеток глии [233]. Поэтому мы рассматриваем IL-13 в качестве важного

предиктора ВП поскольку предполагаем, что повышение его концентрации у детей с ОЛЛ может усугублять нейротоксический эффект винкристина.

При анализе цитокинов в конце индукционного этапа химиотерапии отмечена общая закономерность, которая заключалась в повышении изучаемых ЦЛ у пациентов с ОЛЛ и это вполне логично, поскольку может ассоциироваться как с ответом на опухолевую пролиферацию лимфоидных клеток, так и с токсичностью химиотерапевтических препаратов. Кроме того, проведённый корреляционный анализ между концентрациями ЦЛ показал высокие и умеренные прямые статистически значимые корреляции практически между всеми ЦЛ. Мы считаем, что полученные взаимосвязи закономерны, так как цитокины, формируя цитокиновую «сеть», взаимодействуют друг с другом в ответ на процессы, происходящие при ОЛЛ. Однако при сравнительном анализе ЦЛ в зависимости от развития ВП нами отмечено, что у детей без ВП выявлено статистически значимое увеличение практически всех про- и противовоспалительных ЦЛ в отличие от больных с ВП. Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о нарушении адекватной перестройки интерлейкинового баланса у детей с ВП. Так как согласованная функция ЦЛ играет важную роль в комплексе защитных реакций, вовлекая практически все клетки в элиминацию патогена и восстановление целостности повреждённой ткани [78]. Соответственно, дисбаланс ЦЛ у детей с ВП может способствовать поражению периферических нервов при токсическом воздействии винкристина.

Согласно одной из теорий патогенеза в основе патологического процесса при ВП лежит нейровоспаление [176, 384]. Результаты нашего исследования подтверждают эту концепцию тем, что при сравнении уровня хемокинов в плазме крови прослеживалась тенденция к повышению CCL2/MCP-1 и CXCL8/IL-8 при завершении индукционного этапа у детей с ВП ($p=0,063$ и $p=0,075$ соответственно). В связи с тем, что один из этих цитокинов является мощным фактором хемотаксиса, а другой – основным провоспалительным хемокином [319, 335], мы полагаем, что склонность к их повышению у больных с ВП может свидетельствовать об участии этих хемокинов в механизме нейровоспаления.

Кроме того, при изучении цитокинового состава ликвора в конце индукции нами установлен, значимо высокий уровень CXCL10/IP-10, который относится к воспалительным хемокинам [172], его концентрация была в 3,7 раза выше ($p=0,005$) в группе детей с ВП и увеличение CXCL12/SDF-1 α в 1,4 раза ($p=0,054$), играющего ключевую роль не только в нейровоспалении, но и в процессах восстановления нервной ткани [99, 170]. Обращало на себя внимание повышение в ликворе пациентов с ВП такого фактора роста, как, LIF в 3 раза ($p=0,051$) в отличие от детей без признаков поражения нервной системы. Известно, что этот фактор относится к цитокинам с плеiotропным действием и одна из его функций заключается в стимуляции процессов «выживания» нейронов [259, 310]. Поэтому увеличение LIF в ликворе детей с ВП можно связать с восстановительными механизмами, которые запускаются в ответ на повреждение периферических нервов.

Представляют интерес результаты, полученные нами при оценке факторов роста, выполняющих важные функции в регуляции различных клеточных процессов. Необходимо отметить, что в литературе имеется немного сообщений по изучению факторов роста при химиоиндуцированной полиневропатии. Причём в одних публикациях представлены доклинические исследования [111, 360], в других – рассматриваются отдельные нейротрофины такие как NGF и BDNF [175, 183, 281, 316]. Мы проанализировали 11 факторов роста плазмы крови на всех этапах химиотерапии. При сравнительном анализе показателей в динамике у детей с ОЛЛ выявлена общая закономерность, свидетельствующая о нарастании практически всех факторов роста за период наблюдения. Такую цитокиновую реакцию можно рассматривать двойственно. С одной стороны, неопластическая трансформация клеток и опухолевая прогрессия зависит от ростовых факторов, избыточная продукция которых формирует необходимые условия для роста опухоли [40]. С другой стороны, известно, что факторы роста оказывают мощное воздействие, направленное на «выживание» клеток, посредством стимуляции механизмов, способствующих регенерации тканей и повышению «жизнеспособности» уцелевших клеток [3]. Поэтому их увеличение

может быть связано с активацией защитных механизмов в ответ не только на агрессивную пролиферацию опухолевых клеток, но и высокодозную токсичную химиотерапию. Так, рассмотрев, особенности реакции факторов роста в исследуемых группах в зависимости от развития ВП нами отмечено, что у детей без ВП при завершении индукционного этапа химиотерапии значимо повышался в 1,8 раза BDNF в сравнении с его исходным уровнем ($p=0,043$) в отличие от пациентов с ВП, у которых этот показатель увеличивался позднее, на этапе консолидации. Известно, что BDNF является основным нейротрофическим фактором роста. Вероятно, повышение его уровня в более ранние сроки у детей без ВП характеризует эффективность защитных механизмов, направленных на предупреждение повреждения нервной ткани. Также мы обратили внимание, на то, что в группе детей с дебютом полиневропатии во время первого лечебного цикла винкристина исходная концентрация NGF- β , регулирующего рост аксонов и поддержание «жизнеспособности» нейронов, была ниже и составила 22,7 (10,9÷22,7) пг/мл в отличие от пациентов с развитием ВП в другие периоды ($p=0,045$). Следовательно, дефицит этого нейротрофина является неблагоприятным прогностическим фактором ранней манифестации ВП.

Другая особенность состава ростовых факторов у детей с ВП была связана с VEGF-A и HGF. Васкулоэндотелиальный фактор роста VEGF-A, участвующий в ангиогенезе, относится к маркерам эндотелиальной дисфункции [224]. Однако появились научные данные, указывающие о влиянии VEGF-A на нервные клетки. Показано, что VEGF-A имеет прямой нейротрофический эффект и модулирует функцию гематоэнцефалического барьера [218, 325, 389]. По результатам нашей работы у детей с ВП на консолидирующем этапе лечения регистрировалось статистически значимое снижение уровня VEGF-A в 3,1 раза ($p=0,017$), что мы связали с нарушением восстановительных процессов поврежденной нервной ткани в этой группе. Отмеченное нами повышение в 2 раза фактора роста гепатоцитов HGF у больных с ВП на поддерживающей химиотерапии в отличие от детей без ВП ($p=0,029$), вероятно, связано с более выраженным повреждением

паренхимы печени, что может отражать возрастание нейротоксичности винкристина поскольку препарат метаболизируется в печени.

Следующие патогенетические закономерности были выявлены при рассмотрении корреляционных связей среди ростовых факторов. Прежде всего мы отметили высокие прямые статистически обоснованные корреляционные связи между факторами роста, участвующими в восстановительных механизмах нервной ткани и ангиогенезе в обеих группах на этапе индукционной химиотерапии. Однако, у детей без ВП статистически обоснованные взаимосвязи были обнаружены практически между всеми ростовыми факторами. Причём на первом плане выступали следующие корреляции: LIF и PDGF-BB ($\rho=0,86$; $p=0,014$); LIF и HGF ($\rho=0,85$; $p=0,015$); LIF и EGF ($\rho=0,82$; $p=0,023$); LIF и BDNF ($\rho=0,82$; $p=0,023$). Стоит подчеркнуть, что в литературе отмечено участие LIF в процессах восстановления нервной ткани [205, 242]. Кроме того, у детей без поражения периферической нервной системы в отличие от пациентов с ВП на этапе консолидирующей терапии наблюдались заметные прямые корреляционные связи между васкулоэндотелиальным фактором роста VEGF-A и факторами с нейропротективным действием (NGF- β и LIF): VEGF-A и NGF- β ($\rho=0,65$; $p=0,050$); VEGF-A и LIF ($\rho=0,63$; $p=0,049$). Известно, что нейротрофические и васкулоэндотелиальные факторы роста взаимодействуют вместе, так как нейрональные и глиальные клетки находятся в непосредственном контакте с кровеносными сосудами, образуя нейроваскулярную единицу [134]. Нейротрофические факторы способствуют регенерации нервных волокон, стимулируют образование новых синапсов. В то же время васкулоэндотелиальные факторы роста определяют образование новых капилляров и повышают проницаемость сосудистой стенки, что приводит к улучшению гемодинамики зоны повреждения нервной ткани [3, 41]. Таким образом, выявленная нами тесная взаимосвязь между нейротрофическими и васкулоэндотелиальными факторами роста, вероятно, свидетельствует об их участии в механизмах восстановления органов нервной системы. Однако у детей с ВП установлено нарушение соотношения между ростовыми факторами, что может отражать расстройство

процессов нейропластичности, усугубляющих дегенеративные изменения нервной ткани.

В целом, патогенетические закономерности развития ВП у детей с ОЛЛ, основанные на результатах проведённого исследования, представлены на рисунке 17.

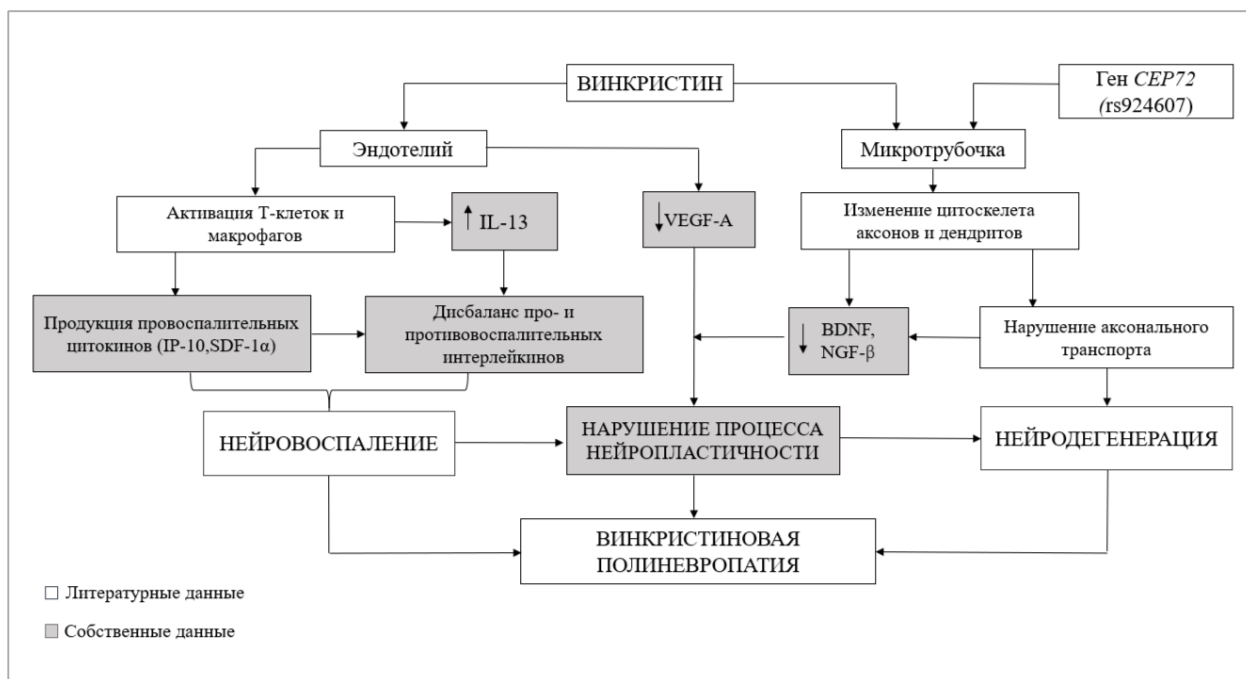


Рисунок 17 – Патогенетическая модель развития ВП у детей с ОЛЛ

Поскольку выявленные нами патогенетические аспекты позволили установить цитокины, которые могут претендовать на роль биомаркеров при ВП, с помощью математического метода мы установили «критические» значения концентрации значимых показателей, обуславливающие оптимальные диагностические характеристики, такие как чувствительность, специфичность и величина AUC, что определяет достаточную точность лабораторных показателей. На основании полученных данных нами составлена диагностическая панель, которая направлена на совершенствование методов диагностики ВП у детей с ОЛЛ на разных этапах химиотерапевтического лечения. В её состав включены цитокины, имеющие следующие «критические» значения и диагностические характеристики: до назначения химиотерапии – IL-13 плазмы крови (>7,06 пкг/мл; ДЧ 75%; ДС 100%; AUC 0,89); NGF-β плазмы крови (≤22,7 пкг/мл; ДЧ

88%; ДС 71%; AUC 0,81); индукционный этап химиотерапии (36 день химиотерапии) – CXCL10/IP-10 ликвора ($>22,9$ пкг/мл; ДЧ 100%; ДС 75%; AUC 0,92) и CXCL12/SDF-1 α ликвора ($>349,0$ пкг/мл; ДЧ 87%; ДС 75%; AUC 0,78); консолидирующий этап химиотерапии (85 день химиотерапии) – VEGF-A плазмы крови ($\leq 309,2$ пкг/мл; ДЧ 100%; ДС 88%; AUC 0,97); поддерживающий этап химиотерапии (420 день химиотерапии) – HGF плазмы крови ($>378,6$ пкг/мл; ДЧ 89%; ДС 83%; AUC 0,84). Дополнительный расчёт относительного риска (ОР) показал, что установленные параметры имеют высокую статистически значимую взаимосвязь с развитием ВП. На основании полученных данных разработаны «Способ диагностики химиоиндуцированной периферической полиневропатии» (патент на изобретение RU № 2787920 от 13.01.2023 г.).

В целом, разработан алгоритм диагностики и прогнозирования ВП у детей с ОЛЛ, представленный в виде поэтапного лабораторного мониторинга с проведением генотипирования однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* и определением концентрации значимых цитокинов плазмы крови и ликвора. С помощью алгоритма возможно выявление детей с генетической предрасположенностью к ВП, а также её диагностика на всех этапах химиотерапии, включая ранние сроки.

Для оптимизации сопроводительного лечения детей с ВП в задачи одного из этапов исследования входила оценка результатов применения нейрометаболической терапии в остром периоде и способа физической реабилитации с помощью современной технологии виртуальной реальности (VR) в восстановительном периоде ВП.

Дизайн изучения медикаментозной терапии заключался в проспективном рандомизированном сравнительном исследовании. В общей сложности 98 пациентов с ВП были включены в исследование и случайным образом распределены на три терапевтические группы с назначением следующих препаратов: группа 1 (n=31) – пиридоксин (МНН: пиридоксин, регистрационный номер П N 0154/01-100120, ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь); группа 2 (n=36) – тиоктовая кислота (МНН: тиоктовая кислота,

регистрационный номер ЛП – 006129, ООО «Аль Тро», Россия); группа 3 (n=31) – «цитофлавин» (МНН: инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота, регистрационный номер Р N 003135/01, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия). Режим дозирования изучаемых препаратов проводили в соответствии с рекомендациями в педиатрической практике и расчётом на кг массы тела ребёнка. Продолжительность курса медикаментозной терапии составила 1 месяц (30 дней), оценку результатов проводили на основании анализа клинико-электрофизиологической характеристики 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 [4, 6, 32, 33, 73, 167, 327]. Дополнительным основанием послужило наличие безопасного применения этих лекарственных средств в детской практике в предыдущих исследованиях [13, 51, 74, 97]. Допустимость назначения препаратов была одобрена врачебной комиссией ГАУЗ СО «ОДКБ» по назначению лекарственных препаратов «off-label» и локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «ОДКБ».

Исходно пациенты исследуемых групп были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам. При сравнении динамики субъективных симптомов к моменту завершения медикаментозной терапии выявлено купирование болевого синдрома во всех терапевтических группах. Одновременно с этим среди пациентов, получавших тиоктовую кислоту и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарную кислоту существенно снизилось число больных с парестезиями в нижних конечностях (с 25,8% до 3,2%; $p=0,016$ и от 36,8% до 5,3%; $p=0,031$ соответственно). По другим чувствительным неврологическим симптомам в исследуемых группах также наблюдалась положительная динамика, но без значимых отличий.

При сравнительном анализе характеристики объективной оценки неврологического состояния больных, основанной на шкалах и интегральных показателях, нами выявлено, что в каждой терапевтической группе статистически значимо увеличилась мышечная сила в дистальных отделах нижних конечностей

по шкале MRCS. При оценке по шкале CTACE было подтверждено снижение степени нейротоксичности во всех терапевтических группах. Общий балл по шкале NIS-LL на фоне лечения существенно снизился следующим образом: группа 1 – с 10 (6÷12) до 4 (2÷8), $p=0,001$; группа 2 – с 10 (8÷12) до 6 (4÷7), $p<0,001$; группа 3 – с 6 (6÷12) до 2 (2÷6), $p<0,001$. Соответственно, во всех группах увеличилась и функциональная мобильность детей по тесту «Функциональные категории ходьбы». При сравнении показателей в терапевтических группах на 30-е сутки лечения выявлено, что общий балл по шкале NIS-LL у детей, получавших инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарную кислоту (группа 3), был самым низким и значимо отличался ($p<0,006$) от балла в группе детей, принимавших тиоктовую кислоту (группа 2). Похожие различия получены и при сопоставлении уровня функциональной мобильности пациентов.

При сравнительном анализе продолжительности неврологических нарушений на фоне лечения у детей, получавших пиридоксин (группа 1) и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарную кислоту (группа 3), длительность первого эпизода ВП была одинаковой 19 (14÷25) и 19 (13÷30) дней соответственно. Среди пациентов, принимавших тиоктовую кислоту (группа 2) неврологические симптомы сохранялись в течение 28 (15÷45) дней, что статистически значимо отличалось от продолжительности клинических проявлений в группах 1 и 3 ($p_{1-2} = 0,021$ и $p_{2-3} = 0,046$). В целом отмечено положительное влияние пиридоксина, тиоктовой кислоты и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты на динамику неврологических нарушений при поражении нижних конечностей у детей с ВП. Принимая во внимание данные, полученные в ходе сравнительного анализа изучаемых препаратов, следует отметить, что относительно лучший результат был достигнут у пациентов, получающих пиридоксин или инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту с более быстрым достижением положительной динамики.

Однако при оценке результатов ЭНМГ до и после лечения во всех терапевтических группах сохранялось снижение амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов, что свидетельствует об устойчивом

поражении периферических нервов при ВП в условиях постоянного воздействия токсического агента. Вероятно, выявленная несогласованность улучшения двигательных функций с сохраняющимися признаками аксонального поражения малоберцовых нервов связана с допустимым временным интервалом между клинической эффективностью и наличием изменений на ЭНМГ [39].

В процессе нейрометаболической терапии учитывали все нежелательные явления (НЯ) препаратов при их наличии по клиническим проявлениям и лабораторным показателям, которые проводятся всем пациентам в процессе рутинной практики по основному заболеванию. Следует отметить хорошую переносимость изучаемых лекарственных средств, и за период наблюдения НЯ выявлено не было.

Для совершенствования терапевтических подходов мы разработали «Способ реабилитации детей с неврологическими осложнениями, связанными с химиотерапией при остром лимфобластном лейкозе», основанный на современной технологии иммерсивной виртуальной реальности (патент на изобретение RU № 2789174 от 30.01.2023 г.) и применили среди детей с ВП в восстановительном периоде. Дизайн оценки результатов способа выполнен как интервенционное нерандомизированное контролируемое исследование с участием 20 детей с ВП, имеющих двигательные нарушения. Из этой когорты с учётом установленных критериев сформировали две группы: основная группа (n=10) – пациенты, получавшие реабилитацию с использованием разработанного способа; контрольная группа (n=10) – пациенты, не получавшие реабилитацию с помощью заявленного способа. Первоначально дети были сопоставимы по возрасту, полу и основным исходным клиническим показателям.

Способ восстановительного лечения был реализован в течение двух недель и состоял из 6-ти сеансов, которые проводили в режиме 3-х тренировок в неделю с повторением через день. Продолжительность одного сеанса составляла 30 минут. Перед началом реабилитации детям основной группы выполнили электроэнцефалографическое исследование с функциональными пробами для исключения патологической активности, а также комплексную диагностику

зрения с целью выявления возможных противопоказаний для использования виртуальной технологии. Оценку результатов восстановительного лечения проводили с помощью сравнения показателей функции нижних конечностей и мобильности исследуемых детей, основанных на шкалах и тестах, до и после реабилитации.

При сравнительном анализе показателей функции нижних конечностей и мобильности пациентов в основной группе до и после проведения разработанного нами способа, отмечалась положительная динамика по всем измерительным методикам. Так, у детей наблюдалось увеличение мышечной силы в дистальных отделах нижних конечностей с 3 (3÷4) до 4 (3÷5) баллов по шкале MRCS ($p=0,025$), снижение общего балла по шкале NIS-LL с 13 (7÷18) до 11 (5÷15) баллов ($p=0,003$), улучшение равновесия с повышением балла по шкале равновесия Берга с 45 (41÷52) до 50 (44÷55) баллов ($p=0,017$), увеличение мобильности пациентов с 4-го до 5-го уровня по тесту «Функциональная категория ходьбы» ($p=0,025$) и увеличение скорости передвижения с 0,80 (0,12÷0,91) до 0,90 (0,20÷1,00) м/с ($p=0,008$). У детей контрольной группы при сравнении клинических показателей исходных и контрольных, полученных при оценке неврологического состояния в динамике через 2 недели, статистически значимых отличий не выявлено по всем параметрам.

В основной группе в конце каждого сеанса участников тестировали по опроснику «Симуляторные расстройства», который в настоящее время является самым валидным для определения симуляторного расстройства и выраженности иллюзии движения собственного тела (векции), а также имеет русскоязычную версию [48]. Нежелательные явления после тренировок были отмечены у 5-ти пациентов в виде чувства «тошноты», потливости, головокружения, чувства «сухого глаза» и «расплывчатости» зрения. Перечисленные симптомы имели незначительную степень выраженности и кратковременный характер, что не требовало отмены курса лечения. Поэтому переносимость виртуальной реальности во время проведения разработанного способа была признана нами удовлетворительной.

Таким образом, несмотря на то, что наше исследование по изучению способа восстановительного лечения с помощью иммерсивной виртуальной реальности, не даёт сделать компетентный вывод в полной мере, поскольку основано не только на небольшом размере выборки, но и отсутствии рандомизации. Однако он демонстрирует многообещающие результаты, определяет целесообразность проведения крупномасштабных рандомизированных исследований по применению современной технологии в качестве специализированных реабилитационных программ при ВП в детском возрасте.

В заключение следует отметить, что в ходе нашего исследования проведено всестороннее изучение ВП у детей с ОЛЛ. На основании комплексной клинико-электрофизиологической оценки показана высокая частота её развития у 81,0% пациентов. В клинической картине ВП установлено преобладание двигательных и чувствительных нарушений, наличие рецидивирующего характера течения у большей части пациентов (62,2%) и стойкие электрофизиологические признаки поражения периферических нервов.

В соответствии с полученными данными мы показали важное значение фармакогенетического тестирования при назначении химиотерапии, которое базируется на идентификации однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72*, ассоциированного с токсическим эффектом винкристина. Изучаемый генетический маркер продемонстрировал существенную взаимосвязь с высокой вероятностью развития ВП, и мы отметили достаточные диагностические характеристики лабораторного теста, направленного на определение группы детей, имеющих предрасположенность к винкристиновой нейротоксичности.

Результаты проведённой нами работы позволили выделить патогенетические закономерности развития ВП у детей, основанные на изучении расширенного спектра цитокинов. Одна из них заключалась в нейровоспалении с нарушением соотношения между про- и противовоспалительными ИЛ в пользу маркеров воспаления плазмы крови, а также повышении в ликворе хемоаттрактантных цитокинов, другая – в снижении продукции факторов роста,

участвующих в восстановительных механизмах нервной ткани, а также дефекте взаимодействия между нейротрофическими и васкулоэндотелиальными факторами роста. Таким образом, выявленный нами дисбаланс цитокинов у детей с ВП доказывает расстройство правильной межклеточной кооперации, которая имеет важное значение для процессов повреждения и восстановления нервной ткани.

Исследование цитокинового состава пациентов позволило нам выделить информативные биологические маркеры нейротоксичности винкристина, имеющие не только патогенетическое, но и диагностическое значение. В ходе работы мы определили профиль цитокинов, который может стать инструментом для диагностики и прогнозирования ВП, и установили «критические» значения концентрации показателей, обуславливающие оптимальные диагностические характеристики, что даёт основание рекомендовать их применение в клинической практике.

Согласно полученным данным нами разработан алгоритм диагностики и прогнозирования ВП у детей с ОЛЛ, построенный на оценке в плазме крови и ликворе рекомендованного спектра цитокинов, который упростит и повысит точность постановки диагноза. Кроме того, его применение поможет врачам неврологам, детским онкологам, педиатрам верифицировать ВП на разных этапах развития, включая ранние сроки. Определение генетического маркера позволит быстро определить группу детей угрожаемых по развитию ВП и перейти к персонализированному наблюдению в зависимости от генетической предрасположенности к заболеванию.

В ходе нашего исследования проведено комплексное лечение ВП с учётом периода её течения. Мы отразили клиническую эффективность медикаментозной терапии с помощью таких препаратов как пиридоксин, тиоктовая кислота и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота в остром периоде лечения ВП, проявляющуюся уменьшением степени выраженности неврологических симптомов или их нивелированием. Однако не исключается, что на положительную динамику неврологических симптомов у ряда больных могли

повлиять и другие факторы, которые необходимо учитывать. Например, назначение сопутствующей терапии при болевом синдроме, перевод пациента на редуцированный режим дозирования винкристина или его временная отмена. В рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи использован новый подход в реализации реабилитационных мероприятий в восстановительном периоде ВП. Первый опыт применения современной технологии на основе иммерсивной виртуальной реальности с помощью разработанного нами способа реабилитации детей с двигательными нарушениями при ВП показал обнадеживающие результаты, направленные на улучшение клинических показателей двигательной функции, что даёт основание рассматривать его в качестве перспективного метода, который может дополнить традиционное лечение ВП в педиатрической практике.

ВЫВОДЫ

1. Винкристиновая полиневропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом регистрируется в 81,0% случаев, дебютирует на индукционном этапе химиотерапии и имеет рецидивирующий характер течения. Клиническая картина первого эпизода преимущественно сопровождается сочетанием двигательных и чувствительных нарушений. По шкале СТСАЕ превалирует 2-я степень токсичности (66,0%) и у каждого третьего ребёнка (30,2%) – 3-я степень. У 8,5% детей формируются последствия, связанные с двигательным дефицитом. Электрофизиологические изменения характеризуются стойкой моторной аксонопатией периферических нервов, сохраняющейся на протяжении всего периода противоопухолевого лечения.

2. Однонуклеотидный полиморфизм rs924607 в гене *CEP72* сопряжён с развитием винкристиновой полиневропатии у 70,2% пациентов. Вероятность её манифестации среди гомо- и гетерозиготных носителей аллели риска (генотипы ТТ и СТ) в 2,91 раза выше (95%ДИ 1,41–5,99, $p=0,004$) чем у детей с генотипом СС. Разработанный способ прогнозирования, основанный на идентификации генетического маркера, с чувствительностью 70%, специфичностью 55%, эффективностью 67% и положительной прогностической ценностью 87% определяет детей с генетической предрасположенностью к винкристиновой полиневропатии.

3. Развитие винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом сопровождается изменением уровня цитокинов плазмы крови и ликвора. Потенциальными цитокиновыми маркерами с установленными «критическими значениями» концентрации, определяющими оптимальные диагностические характеристики при нейротоксическом расстройстве являются: на начальном этапе (до назначения химиотерапии) – $IL-13 > 7,06$ пг/мл и $NGF-\beta \leq 22,7$ пг/мл плазмы крови; на индукционном этапе (36 день химиотерапии) – $CXCL10/IP-10 > 22,9$ пг/мл и $CXCL12/SDF-1\alpha > 349,0$ пг/мл ликвора; на консолидирующем этапе (85 день химиотерапии) – $VEGF-A \leq 309,2$ пг/мл плазмы

крови; на поддерживающем этапе (420 день химиотерапии) – HGF>378,6 пг/мл плазмы крови.

4. Разработанный алгоритм диагностики и прогнозирования винкристиновой полиневропатии у детей, основанный на определении спектра плазменных и ликворных цитокинов, генотипировании однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72*, позволяет провести лабораторный мониторинг на всех этапах химиотерапии, включая ранние сроки, и установить группу риска по развитию нейротоксического расстройства.

5. У детей патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии характеризуются сочетанием нейровоспаления с нейродегенеративными изменениями, что проявляется: нарушением сбалансированной активности про- и противовоспалительных интерлейкинов плазмы крови с перевесом в пользу маркеров воспаления; увеличением в ликворе хемокинов (CXCL10/IP-10 и CXCL12/SDF-1 α); снижением концентрации в плазме крови факторов роста, участвующих в нейротрофических (BDNF, NGF- β , LIF) и ангиогенных (VEGF-A) механизмах.

6. Назначение пациентам в остром периоде винкристиновой полиневропатии пиридоксина, тиоктовой кислоты и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты способствует улучшению клинической картины: увеличению мышечной силы и двигательной активности, уменьшению степени выраженности чувствительных симптомов и неврологического дефицита по шкале NIS-LL. Применение в восстановительном периоде способа физической реабилитации, основанного на иммерсивной виртуальной технологии, приводит к повышению показателей двигательной активности: увеличению мышечной силы в нижних конечностях ($p=0,025$) и скорости передвижения ($p=0,008$), улучшению равновесия ($p=0,017$), а также снижению выраженности неврологического дефицита по шкале NIS-LL ($p=0,003$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с острым лимфобластным лейкозом требуют наблюдения с комплексной оценкой неврологического статуса на всех этапах химиотерапии. Поскольку для дебюта винкристиновой полиневропатии особого внимания заслуживает индукционный этап лечения, поэтому рекомендуемые сроки профильного осмотра неврологом в этот период не реже 1 раза в 2 недели. В последующем, с учётом рецидивирующего характера течения винкристиновой полиневропатии на консолидирующем этапе химиотерапии консультации специалиста следует проводить в период реиндукций, а на поддерживающем этапе, по мере возобновления неврологических симптомов.

2. Дети с наличием однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* могут иметь высокий риск развития винкристиновой полиневропатии, поэтому включение в алгоритм обследования ребёнка с острым лимфобластным лейкозом фармакогенетического тестирования с определением рекомендованного генетического маркера до назначения химиотерапии позволит выделить категорию пациентов, угрожаемых по дебюту нейротоксического расстройства. Ранняя осведомлённость врачей онкологического и педиатрического профиля о возможной манифестации винкристиновой полиневропатии повысит настороженность в отношении режима дозирования винкристина в этой группе детей и поможет сформировать план наблюдения с привлечением невролога для углублённой оценки неврологического состояния, акцентируя внимание на определённые сроки индукционного этапа химиотерапевтического лечения.

3. С помощью установленных патогенетических закономерностей формирования винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, уточняющих механизмы повреждения нервной ткани, определён спектр цитокинов, который может быть использован в виде прогностических и диагностических критериев для упрощённого и полноценного обследования пациентов, а также послужит основанием для проведения

дальнейших исследований в разработке и апробации не только методов диагностики, но и новых профилактических и лечебных технологий.

4. С целью диагностики винкристиновой полиневропатии целесообразно использовать предложенную диагностическую панель с определением цитокиновых маркеров плазмы крови и ликвора. На этапе до назначения химиотерапии в качестве прогностических показателей рекомендуется оценка содержания в плазме крови IL-13, как предиктора возможного дебюта винкристиновой полиневропатии и NGF- β для установления группы детей с риском развития нейротоксического расстройства в ранние сроки, то есть после первого введения винкристина. На роль биомаркеров при винкристиновой полиневропатии могут претендовать: на индукционном этапе химиотерапии – CXCL10/IP-10 и CXCL12/SDF-1 α ликвора, на консолидирующем этапе – VEGF-A плазмы крови и на поддерживающем этапе – HGF плазмы крови.

5. Разработанный алгоритм, направленный на диагностику и прогнозирование винкристиновой полиневропатии, рекомендуется в практической деятельности специалистов для своевременного и эффективного сопровождения пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи с целью совершенствования диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

6. Представленная в работе терапевтическая тактика с назначением методов фармакологического и немедикаментозного вмешательства при винкристиновой полиневропатии в детском возрасте может использоваться в практике врачей неврологов, детских онкологов, реабилитологов, педиатров для комплексного сопроводительного лечения заболевания в остром и восстановительном периодах. Применение способа физической реабилитации детей с двигательными нарушениями в периоде восстановления винкристиновой полиневропатии, основанного на технологии иммерсивной виртуальной реальности, дополняет методы традиционной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ВН	– вегетативные нарушения
ВНС	– вегетативная нервная система
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВП	– винкристиновая полиневропатия
ВР	– виртуальная реальность
ГИЭ	– гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ГОСТ	– государственный стандарт
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДИ	– доверительный интервал
ДС	– диагностическая специфичность
ДЧ	– диагностическая чувствительность
ДЭ	– диагностическая эффективность
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КСТ	– количественное сенсорное тестирование
МКБ	– Международная классификация болезней
МН	– моторные нарушения
МНН	– международное непатентованное наименование
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
НЯ	– нежелательные явления
ОЛЛ	– острый лимфобластный лейкоз
ОР	– относительный риск
ОШ	– относительный шанс
ПВЧ	– порог вибрационной чувствительности
ПД	– потенциал действия
ПЦР-РВ	– полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
СН	– сенсорные нарушения
СРВ	– скорость распространения возбуждения
ССВП	– соматосенсорные вызванные потенциалы
ФКХ	– функциональная категория ходьбы

ЦНС	– центральная нервная система
ЭНМГ	– электронейромиография
ALL-MB	– Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin
AUC	– Area Under Curve
BDNF	– нейротрофический фактор мозга
CEP	– Centrosomal Protein
CTCAE	– Common Terminology Criteria for Adverse Events
DN4	– Douleur Neuropathic 4 Questions
EGF	– эпидермальный фактор роста
FGF	– фактор роста фибробластов
GM-CSG	– колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов
HGF	– фактор роста гепатоцитов
IFN	– интерферон
IL	– интерлейкин
IP	– индуцибельный белок
LIF	– фактор ингибирования лейкозных клеток
MCP	– моноцитарный хемотаксический белок
Me	– медиана
MIP	– макрофагальный воспалительный белок
MRCS	– Medical Research Council Scale
NGF	– фактор роста нервов
NIS-LL	– Neuropathy Impairment Score-Low Limbs
PDGF	– тромбоцитарный фактор роста
PIGF	– плацентарный фактор роста
ROC	– Receiver operating characteristic
SCF	– фактор стволовых клеток
SDF	– фактор стромальных клеток
SNP	– single nucleotide polymorphism
SSQ	– Simulator Sickness Questionnaire
TNF	– фактор некроза опухоли
VEGF	– васкулоэндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алескерова, Г. А. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей. Обзор литературы / Г. А. Алескерова // Медицинский совет. – 2016. – № 1. – С. 172-178.
2. Алимова, И. Л. Диабетическая нейропатия у детей и подростков: нерешенные проблемы и новые возможности / И. Л. Алимова. – DOI 10.21508/1027-4065-2016-61-3-114-123 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 114-123.
3. Арсентьева, Е. В. Нейрорегенерация и нейропротекция: перспективы клинического применения факторов роста и других биоактивных веществ / Е. В. Арсентьева, Д. И. Полякова. – DOI 10.36422/23076348-2021-9-1-82-90 // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 82-90.
4. Бакулин, И. С. Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полиневропатии: обзор экспериментальных и клинических исследований / И. С. Бакулин, М. Н. Захарова // Нервные болезни. – 2017. – № 2. – С. 3-9.
5. Белова, А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А. Н. Белова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Практическая медицина, 2018. – 696 с.
6. Болевая форма диабетической полинейропатии: фокус на улучшение качества жизни пациента / Л. А. Щепанкевич, М. М. Танащян, Ю. А. Николаев [и др.]. – DOI 10.17116/jnevgo201911905176 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 76-79.
7. Болевой синдром у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи: клинические рекомендации / разработчик Национальное общество детских гематологов, онкологов. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529_1. – Дата публикации: 2018.

8. Валидация Шкалы баланса Берг в России / Н. А. Супонева, Д. Г. Юсупова, А. А. Зимин [и др.]. – DOI 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 12-18.
9. Валиев, Т. Т. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002 / Т. Т. Валиев, М. А. Шервашидзе, Т. С. Бельшева. – DOI 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159 // Онкогематология. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 137-159.
10. Вегетативные расстройства : клиника, лечение, диагностика : руководство для врачей / Под. ред. В. Л. Голубева. – Москва : МИА, 2010. – 640 с.
11. Влияние экспрессии факторов роста на процесс регенерации печени / А. А. Глухов, А. Ю. Лаптиева, А. А. Андреев, А. П. Остроушко. – DOI 10.20333/25000136-2022-1-15-22 // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 1(133). – С. 15-22.
12. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний / Е. И. Безвуляк, В. А. Башарин, А. В. Епифанцев [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49 // Медицинский совет. – 2020. – № 5. – С. 42-49.
13. Возможности фармакотерапии на преклинической стадии кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа / Н. В. Малюжинская, И. Н. Шишиморов, О. В. Магницкая [и др.]. – DOI 10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103 // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 93-103.
14. Возный, Э. К. Ежедневник врача-онколога / Э. К. Возный, Д. Д. Сакаева. – Москва : Династия, 2011. – 157 с. – ISBN 978-5-98125-083-5.
15. Воронцов, И. М. Пропедевтика детских болезней / И. М. Воронцов, А. В. Мазурин. – 3-е изд. доп. и перераб. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2009. – 1008 с. – ISBN 5-93929-184-2.
16. Гайфутдинов, Р. Т. Полинейромиопатия критических состояний: возможности ранней реабилитации / Р. Т. Гайфутдинов // Неврологический вестник. – 2015. – Т. 47, № 3. – С. 67-73.

17. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы / Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная, М. А. И. Эль-Хатиб [и др.]. – DOI 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333 // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 325-333.

18. Гершанович, М. Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей / М. Л. Гершанович. – Москва : Медицина, 1982. – 224 с. – (Б-ка практического врача. Злокачественные новообразования).

19. Гехт, Б. М. Теоретическая и клиническая электромиография / Б. М. Гехт – Ленинград : Наука, Ленингр. отд-ние, 1990. – 228, [1] с. – (Фундам. науки - медицине). – ISBN 5-02-005294-9.

20. Головачева, В. А. Ранняя диагностика и лечение диабетической и алкогольной полиневропатии в амбулаторной практике / В. А. Головачева. – DOI 10.14412/2074-2711-2020-6-96-103 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 6. – С. 96-103.

21. Гомазков, О. А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга / О. А. Гомазков. – Москва : Икар, 2013. – 135 с. – ISBN 978-5-7974-0313-5.

22. ГОСТ Р 53022.3-2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 18 декабря 2008 г. № 557-ст : введен впервые : дата введения 2010-01-01 / разработан Лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова Росздрава [и др.]. – Москва : Стандартинформ, 2009. – Ш, 18 [1] с.

23. Григорьев, С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко. – DOI 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45 // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-45.

24. Гудфеллоу, Джон А. Обследование неврологического больного / [Гудфеллоу Джон А.] – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 205, [1] с. – ISBN 978-5-9704-4788-8.

25. Гурьева, О. Д. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы) / О. Д. Гурьева, М. И. Савельева, Т. Т. Валиев. – DOI 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70 // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 60-70.

26. Гурьева, О. Д. Обзор фармакогенетических аспектов токсичности метотрексата и 6-меркаптопурина при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей / О. Д. Гурьева, М. И. Савельева, Т. Т. Валиев. – DOI 10.21682/2311-1267-2021-8-3-79-85 // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8, № 3. – С. 79-85.

27. Диагностика нейропатической боли: шкалы и вопросники / М. М. Петрова, Н. А. Шнайдер, Е. А. Пронина, О. П. Боброва. – DOI 10.20333/2500136-2020-3- // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3(123). – С. 61-69.

28. Зеленский, М. М. Виртуальная реальность (VR) в клинической медицине: международный и российский опыт / М. М. Зеленский, С. А. Рева, А. И. Шадеркина. – DOI 10.29188/2712-9217-2021-7-3-7-20 // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2021. – Т. 7, № 3. – С. 7-20.

29. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна [и др.] – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с.

30. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А. Д. Каприна [и др.]. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с.

31. Зобнин, Ю. В. Острые токсические нейропатии / Ю. В. Зобнин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 79, № 4. – С. 106-110.

32. Искра, Д. А. Диабетическая полиневропатия: особенности этиопатогенеза, диагностики и патогенетической терапии / Д. А. Искра, В. В. Ковальчук, Е. Р. Баранцевич. – DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-68-73 // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 31. – С. 68-73.

33. Искра, Д. А. Роль патогенетической терапии при диабетической полиневропатии / Д. А. Искра, В. В. Ковальчук, Е. Р. Баранцевич. – DOI 10.14412/2074-2711-2021-1-44-50 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 44-50.

34. Каштальян, О. А. Цитокины как универсальная система регуляции / О. А. Каштальян, Л. Ю. Ушакова // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 3-7.

35. Кетлинский, С. А. Цитокины : [монография] / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 549 с. – ISBN 978-5-93929-171-2.

36. Клиническая эффективность технологий виртуальной реальности в восстановлении функции верхней конечности после инсульта / Н. И. Слепнева, В. Д. Даминов, Э. В. Новак, О. Э. Карпов. – DOI 10.25881/20728255_2021_16_2_80 // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 80-85.

37. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии / И. А. Строков, А. Н. Баринов, М. В. Новосадова, Н. Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2000. – № 5. – С. 14-19.

38. Когония, Л. М. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными новообразованиями / Л. М. Когония, М. О. Русанов, В. Е. Шикина. – DOI 10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136 // Онкогематология. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 127-136.

39. Команцев, В. Н. Методические основы клинической электронейромиографии : руководство для врачей / Команцев В. Н., Заболотных В. А. – Санкт-Петербург : Лань, 2001. – 349 с. – ISBN 5-8114-0299-6.

40. Копнин, Б. П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов / Б. П. Копнин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 165-185.

41. Королева, Е. С. Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте: обзор литературы / Е. С. Королева, В. М. Алифирова. – DOI 10.54101/ACEN.2021.3.7 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 62-71.

42. Левин, О. С. Полиневропатии: клиническое руководство / О. С. Левин. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва : МИА, 2016. – 480 с. – ISBN 978-5-9986-0263-4.

43. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы / Д. В. Литвинов, А. Ф. Карелин, К. И. Романова [и др.] // Доктор.Ру. – 2015. – № 10 (111). – С. 30-37.

44. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения / В. А. Тутельян, А. А. Махова, А. В. Погожева [и др.]. – DOI 10.24411/0042-8833-2019-10035 // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 4. – С. 6-11.

45. Литвицкий, П. Ф. Гемобластозы. Лейкозы лимфоидного происхождения / П. Ф. Литвицкий, Т. Н. Жевак. – DOI 10.15690/vsp.v15i5.1620 // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 457-470.

46. Маркевич, П. С. Роль препарата "Цитофлавин" в клинической практике / П. С. Маркевич, С. В. Даниленко, А. В. Янкин // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 3(73). – С. 109-113.

47. Масчан, М. А. Острый лимфобластный лейкоз у детей / М. А. Масчан, Н. В. Мякова. – DOI 10.17650/1818-8346-2006-0-1-2-50-63 // Онкогематология. – 2006. – Т. 1, № 1-2. – С. 50-63.

48. Меньшикова, Г. Я. Векция в виртуальных средах: психологические и психофизиологические механизмы формирования / Г. Я. Меньшикова, А. И.

Ковалев. – DOI 10.11621/npj.2015.0409 // Национальный психологический журнал. – 2015. – № 4(20). – С. 91-104.

49. Методика осмотра и оценки неврологического статуса у детей : учебное пособие / К. С. Невмержицкая, О. В. Корякина, О. А. Львова [и др.]. – Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2017. – 55 с. – ISBN 978-5-89895-822-0.

50. Методы исследования в детской неврологии : учебное пособие / В. П. Зыков, Д. Ч. Ширеторова, В. Н. Шадрин [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Триада-Х, 2004. – 112 с. – ISBN 5-8249-0105-8.

51. Митохондриальные нарушения у детей с хронической сердечной недостаточностью: эффекты цитофлавина / Т. Д. Измайлова, Н. В. Федорова, С. В. Петричук, Е. Н. Басаргина // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 5. – С. 19-22.

52. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей / Л. М. Щугарева, А. С. Иова, О. В. Иванова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 60-68.

53. Невропатия тонких волокон / Н. А. Супонева, Н. В. Белова, Н. И. Зайцева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 73-79.

54. Нейротоксичность бортезомиба в лечении множественной миеломы: опыт одного центра и обзор литературы / Н. В. Степанова, Е. Р. Мачюлайтене, Г. Н. Салогуб, Е. В. Мельникова // Онкогематология. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 21-28.

55. Николаев, С. Г. Электромиография: клинический практикум / С. Г. Николаев. – 2-е изд., испр. и доп. – Иваново : ПресСто, 2019. – 392 с. – ISBN 978-5-9909171-1-8.

56. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов : Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. N 1506. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Режим доступа: по расписанию. – URL:

https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_313205/ (дата обращения: 04.08.2023).

57. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи : методические рекомендации / Г. Р. Абузарова, Д. В. Невзорова, Э. В. Кумирова [и др.]. – Москва, 2016. – 96 с. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/033/837/original/Методические_рекомендации.pdf?1486656583 (дата обращения: 17.03.2023). – Текст : электронный.

58. Особенности биомеханической структуры ходьбы у здоровых детей разного возраста / А. С. Витензон, К. А. Петрушанская, Б. Г. Спивак [и др.] // Российский журнал биомеханики. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 78-93.

59. Острый лимфобластный лейкоз : клинические рекомендации / разработчик Национальное общество детских гематологов, онкологов. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529_1. – Дата публикации: 19.05.2020.

60. Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002 / Т. Т. Валиев, М. А. Шервашидзе, И. В. Осипова [и др.]. – DOI 10.21682/2311-1267-2022-9-3-32-41 // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9, № 3. – С. 32-41.

61. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений / Г. Е. Заева, Т. Т. Валиев, Т. Ф. Гавриленко [и др.] // Современная онкология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 55-60.

62. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях / А. А. Ковалев, Б. К. Кузнецов, А. А. Ядченко, В. А. Игнатенко // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 4 (66). – С. 105-113.

63. Перспективные нервные кондуиты для стимуляции регенерации поврежденных периферических нервов / П. К. Мирошникова, А. В. Люндуп, Н. П. Бацаленко [и др.]. – DOI 10.15690/vramn1063 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2018. – Т. 73, № 6. – С. 388-400.

64. Пизова, Н. В. Основные метаболические и токсические полинейропатии в клинической практике / Н. В. Пизова. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-19-134-146 // Медицинский совет. – 2021. – № 19. – С. 134-146.

65. Пилипенко, П. И. Нейровоспаление и химиоиндуцированная периферическая нейропатия / П. И. Пилипенко, В. Е. Войцицкий, Ю. А. Добреско. – DOI 10.18699/SSMJ20220201 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42, № 2. – С. 4-9.

66. Пилипович, А. А. Применение витаминов группы В в терапии полинейропатии разного генеза / А. А. Пилипович. – DOI 10.26442/2221-7185_2018.2.36-42 // CardioСоматика. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 36-42.

67. Пирадов, М. А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, Д. А. Гришина. – Москва : Научно-техническое издательство "Горячая линия-Телеком", 2019. – 248 с. – ISBN 978-5-9912-0818-5.

68. Политова, Е. А. Функциональное состояние периферического нервно-мышечного аппарата у детей и подростков с острыми лейкозами и лимфомами при проведении современной программной терапии : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Политова Екатерина Алексеевна. – Москва, 2017. – 129 с.

69. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии / А. А. Трякин, Н. С. Бесова, Н. М. Волков [и др.]. – DOI 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-27-40 // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3S2-1. – С. 27-40.

70. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности / Ю. В. Диникина, А. Ю. Смирнова, К. М. Голубева [и др.]. – DOI 10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18 // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 11-18.

71. Проблемы дозирования лекарственных средств у детей: известные факты и нерешенные вопросы / О. А. Михайлова, В. Н. Дроздов, Н. Б. Лазарева, Е.

В. Ших. – DOI 10.15690/vsp.v17i4.1931 // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 350-355.

72. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования / Т. Т. Валиев, М. А. Шервашидзе, И. В. Осипова [и др.]. – DOI 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129 // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 119-129.

73. Резолюция экспертного совета «Возможности препарата Цитофлавин у пациентов с диабетической полинейропатией» по результатам исследования «Эффективность и безопасность комбинированного метаболического препарата, содержащего инозин, никотинамид, рибофлавин и янтарную кислоту, для лечения диабетической нейропатии: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах (CYLINDER)» / М. Л. Кукушкин, Н. А. Супонева, О. С. Давыдов [и др.]. – DOI 10.17116/pain20232103159 // Российский журнал боли. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 59-65.

74. Результаты применения Тиоктацида БВ в лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Г. Н. Светлова, Т. Л. Кураева, Н. Л. Ходжамирян, В. А. Петеркова // Сахарный диабет. – 2007. – № 1. – С. 36-41.

75. Румянцев, А. Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей / А. Г. Румянцев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 11-22.

76. Румянцева, Ю. В. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России / Ю. В. Румянцева, А. И. Карачунский, А. Г. Румянцев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 19-27.

77. Санадзе, А. Г. Клиническая электромиография для практических неврологов : руководство для врачей / А. Г. Санадзе, Л. Ф. Касаткина. – 3-е изд.,

перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 80с. – ISBN 978-5-9704-7337-5.

78. Серебренникова, С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 81, № 6. – С. 5-8.

79. Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы) / О. А. Тихонова, Д. С. Дружинин, А. М. Тынтерова, И. В. Реверчук. – DOI 10.17650/2222-8721-2023-13-1-10-21 // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 10-21.

80. Состояние нервно-мышечного аппарата у детей на фоне химиотерапии по данным электрофункциональных методов исследования / В. М. Делягин, О. А. Сердюк, Е. А. Корепанова, Т. А. Мякишева // Практическая медицина. – 2014. – № 3(79). – С. 85-89.

81. Сотников, А. В. Жизнеугрожающие осложнения у детей после полихимиотерапии по поводу онкологических заболеваний : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сотников Анатолий Вячеславович. – Москва, 2014. – 287 с.

82. Сравнительный анализ результатов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-2002 и COALL-St.Petersburg-92 / Э. Г. Бойченко, Ю. В. Румянцева, Н. И. Пономарева [и др.] // Онкогематология. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 25-35.

83. Тепаев, Р. Ф. Синдром боли у детей: диагностика и лечение / Р. Ф. Тепаев, А. Н. Обедин. – DOI 10.15690/pf.v11i6.1222 // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 6. – С. 86-91.

84. Технологии виртуальной реальности в комплексной медицинской реабилитации пациентов с детским церебральным параличом / Н. Н. Карякин, Г. Е. Шейко, М. Г. Воловик, А. Н. Белова. – DOI 10.20538/1682-0363-2020-2-142-152 // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 142-152.

85. Технологии виртуальной реальности в медицинской реабилитации, как пример современной информатизации здравоохранения / О. Э. Карпов, В. Д.

Даминов, Э. В. Новак [и др.]. – DOI 10.25881/BPNMSC.2020.71.14.017 // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 89-98.

86. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой / Г. М. Галстян, О. А. Полеводова, А. В. Баженов [и др.]. – DOI 10.21320/2500-2139-2018-11-1-89-99 // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 89-99.

87. Факторы роста нервной ткани как маркеры оценки процессов нейрогенеза при травматической болезни спинного мозга / В. Ю. Ульянов, И. А. Норкин, Г. А. Дроздова, Е. А. Конюченко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 446-449.

88. Химиоиндуцированная полинейропатия у детей с онкологической патологией / М. Г. Шарипова, Д. С. Смирнов, М. Р. Якупов, И. И. Спичак // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – № 1. – С. 53-61.

89. Холодова, Н. Б. Клинические и электронейромиографические особенности постхимиотерапевтической полинейропатии / Н. Б. Холодова, Ю. А. Понкратова, М. В. Синкин. – DOI 10.17116/jnevro20171179159-66 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 9. – С. 59-66.

90. Хондкарян, Г. Ш. Нейротоксические расстройства у детей, обусловленные лечением острого лимфобластного лейкоза : специальность 14.01.09 «Педиатрия» : специальность 14.01.13 «Нервные болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Хондкарян Гарегин Шаенович. – Москва, 2003. – 302 с.

91. Черешнев, В. А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 9-20.

92. Черешнев, В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361-368.

93. Шервашидзе, М. А. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь / М. А. Шервашидзе, Т. Т. Валиев. – DOI 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26 // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 12-26.

94. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний / Б. М. Гехт, Л. Ф. Касаткина, М. И. Самойлов, А. Г. Санадзе. – Таганрог : Таганрогский государственный радиотехнический университет, 1997. – 370 с. – ISBN 5-230-24763-0.

95. Электронейромиография: современный взгляд на возможности применения (обзор литературы) / А. М. Морозов, Т. В. Сороковикова, Ю. Е. Минакова, М. А. Беляк. – DOI 10.20340/vmi-rvz.2022.3.CLIN.6 // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – № 3(57). – С. 107-116.

96. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных / М. Ю. Рыков, Е. Н. Байбарина, О. В. Чумакова, В. Г. Поляков. – DOI 10.15690/onco.v4i3.1747 // Онкопедиатрия. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 159-176.

97. Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией / А. Г. Антонов, А. С. Буркова, В. Л. Им, С. О. Рогаткин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 1. – С. 26-32.

98. A cohort study of vincristine-induced peripheral neuropathy in children / C. Li, J. Jin, J. Huang [et al.]. – DOI 10.7499/j.issn.1008-8830.2212032 // Zhongguo dang dai er ke za zhi. – 2023. – Vol. 25, iss. 5. – Pp. 470-475. – Chinese.

99. A dual role for the SDF-1/CXCR4 chemokine receptor system in adult brain: isoform-selective regulation of SDF-1 expression modulates CXCR4-dependent neuronal plasticity and cerebral leukocyte recruitment after focal ischemia / R. K. Stumm, J. Rummel, V. Junker [et al.]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.22-14-05865.2002 // The Journal of neuroscience. – 2002. – Vol. 22, iss. 14. – Pp. 5865-5878.

100. A joint international consensus statement for measuring quality of survival for patients with childhood cancer / R. J. van Kalsbeek, M. M. Hudson, R. L. Mulder [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-023-02339-y // *Nature medicine*. – 2023. – Vol. 29, iss. 6. – Pp. 1340-1348.

101. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias / D. Deak, N. Gorcea-Andronic, V. Sas [et al.]. – DOI 10.21037/atm-20-3140. – Text : electronic // *Annals of translational medicine*. – 2021. – Vol. 9, iss. 1. – P. 68. – URL: <https://doi.org/10.21037/atm-20-3140>. – Date of publication: 15.01.2021.

102. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors / S. Kaur, Y. Bansal, R. Kumar, G. Bansal. – DOI 10.1016/j.bmc.2020.115327. – Text : electronic // *Bioorganic and medicinal chemistry*. – 2020. – Vol. 28, iss. 5. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096808961931692X?via%3Dihub>. – Date of publication: 01.03.2020.

103. A systematic review of behavioural and exercise interventions for the prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms / M. A. L. Tanay, J. Armes, R. Moss-Morris [et al.]. – DOI 10.1007/s11764-021-00997-w // *Journal of cancer survivorship*. – 2023. – Vol. 17, iss. 1. – Pp. 254-277.

104. A trial to assess the efficacy of glutamic acid in prevention of vincristine-induced neurotoxicity in pediatric malignancies: a pilot study / G. M. Mokhtar, S. Y. Shaaban, N. S. Elbarbary, W. A. Fayed. – DOI 10.1097/MPH.0b013e3181e9038d // *Journal of pediatric hematology/oncology*. – 2010. – Vol. 32, iss. 8. – Pp. 594-600.

105. Action of vinca alkaloides on calcium movements through mitochondrial membrane / C. Tari, N. Fournier, C. Briand [et al.]. – DOI 10.1016/0031-6989(86)90147-5 // *Pharmacological research communications*. – 1986. – Vol. 18, iss. 6. – Pp. 519-528.

106. Acute acoustic nerve palsy associated with vincristine therapy / S. L. Mahajan, Y. Ikeda, T. J. Myers, M. G. Baldini. – DOI 10.1002/1097-0142(19810515)47:10<2404::aid-cncr2820471014>3.0.co;2-2 // *Cancer*. – 1981. – Vol. 47, iss. 10. – Pp. 2404-2406.

107. Acute Central Nervous System Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia / B. Baytan, M. S. Evim, S. Güler [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.006 // *Pediatric neurology*. – 2015. – Vol. 53, iss. 4. – Pp. 312-318.

108. Acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with cancer: Still waiting for a common consensus on treatment / A. Ruggiero, D. Rizzo, M. Catalano [et al.]. – DOI 10.1177/0300060518765324 // *The Journal of international medical research*. – 2018. – Vol. 46, iss. 6. – Pp. 2149-2156.

109. Acute neurological complications during acute lymphoblastic leukemia therapy: A single-center experience over 10 years / E. A. Rahiman, A. Rajendran, N. Sankhyan [et al.]. – DOI 10.4103/ijc.IJC_422_19 // *Indian journal of cancer*. – 2021. – Vol. 58, iss. 4. – Pp. 545-552.

110. Acute sixth-nerve palsy after vincristine therapy / S. C. Lash, C. P. Williams, C. S. Marsh [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaapos.2003.07.010 // *Journal of AAPOS*. – 2004. – Vol. 8, iss. 1. – Pp. 67-68.

111. Adipose-derived stem cells decrease pain in a rat model of oxaliplatin-induced neuropathy: Role of VEGF-A modulation / L. Di Cesare Mannelli, B. Tenci, L. Micheli [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuropharm.2017.12.020 // *Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 131. – Pp. 166-175.

112. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases / B. Moriyama, S. A. Henning, J. Leung [et al.]. – DOI 10.1111/j.1439-0507.2011.02158.x // *Mycoses*. – 2012. – Vol. 55, iss. 4. – Pp. 290-297.

113. Aids to the examination of the peripheral nervous system / Medical Research Council // *Medical Research Council. Memorandum*. – № 45. – 1981.

114. Alenezi, S. K. The Ameliorative Effect of Thymoquinone on Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Mice by Modulating Cellular Oxidative Stress and Cytokine / S. K. Alenezi. – DOI 10.3390/life13010101. – Text : electronic // *Life*. – 2022. – Vol. 13, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.3390/life13010101>. – Date of publication: 29.12.2022.

115. All-MB 2015 : протокол предназначен для лечения детей и взрослых с первичной острой лимфобластной лейкемией в возрасте от 1 года до 50 лет. Версия от 10.10.2015 – Текст : электронный // ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России : официальный сайт. – URL: <https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf> (дата обращения: 16.03.2023).

116. Al-Mahayri, Z. N. Pharmacogenomics in pediatric acute lymphoblastic leukemia: promises and limitations / Z. N. Al-Mahayri, G. P. Patrinos, B. R. Ali. – DOI 10.2217/pgs-2017-0005 // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Vol. 18, iss. 7. – Pp. 687-699.

117. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat / C. M. Peters, J. M. Jimenez-Andrade, M. A. Kuskowski [et al.]. – DOI 10.1016/j.brainres.2007.06.066 // *Brain research*. – 2007. – Vol. 1168. – Pp. 46-59.

118. An Inherited Genetic Variant in CEP72 Promoter Predisposes to Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia / W. Stock, B. Diouf, K. R. Crews [et al.]. – DOI 10.1002/cpt.506 // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2017. – Vol. 101, iss. 3. – Pp. 391-395.

119. Analysis of handwriting of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia / H. A. Reinders-Messelink, M. M. Schoemaker, T. A. Snijders [et al.]. – DOI 10.1002/mpo.1216 // *Medical and pediatric oncology*. – 2001. – Vol. 37, iss. 4. – Pp. 393-399.

120. Analysis of the pediatric outcomes data collection instrument in ambulatory children with cerebral palsy using confirmatory factor analysis and item response theory methods / D. D. Allen, G. E. Gorton, D. J. Oeffinger [et al.]. – DOI 10.1097/BPO.0b013e3181652185 // *Journal of pediatric orthopedics*. – 2008. – Vol. 28, iss. 2. – Pp. 192-198.

121. Application of Pyridostigmine in Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders: A Case Series / M. L. Manini, M. Camilleri, R. Grothe, C. Di Lorenzo. – DOI 10.1007/s40272-017-0277-6 // *Paediatric drugs*. – 2018. – Vol. 20, iss. 2. – Pp. 173-180.

122. 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.]. – DOI 10.1186/s12885-019-5302-4. – Text : electronic // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5302-4>. – Date of publication: 08.02.2019.

123. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: A systematic review / M. L. Madsen, H. Due, N. Ejlskjær [et al.] – DOI 10.1007/s00280-019-03884-5 // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2019. – Vol. 84, iss. 3. – Pp. 471-485.

124. Association between CEP72 genotype and persistent neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia / C. G. Goodenough, B. Diouf, W. Yang [et al.]. – DOI 10.1038/s41375-021-01484-y // Leukemia. – 2022. – Vol. 36, iss. 4. – Pp. 1160-1163.

125. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia / B. Diouf, K. R. Crews, G. Lew [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2015.0894 // JAMA. – 2015. – Vol. 313, iss. 8. – Pp. 815-823.

126. Association of CEP72 rs924607 TT Genotype with Vincristine-induced Peripheral Neuropathy Measured by Motor Nerve Conduction Studies / M. Kavčič, A. Zečkanović, J. Jazbec, M. Debeljak. – DOI 10.1055/a-1213-5995 // Klinische Pädiatrie. – 2020. – Vol. 232, iss. 6. – Pp. 331-333.

127. Automated PGP9.5 immunofluorescence staining: a valuable tool in the assessment of small fiber neuropathy? / N. Van Acker, M. Ragé, E. Sluydts [et al.]. – DOI 10.1186/s13104-016-2085-4. – Text : electronic // BMC Research Notes. – 2016. – Vol. 9. – URL: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-016-2085-4>. – Date of publication: 23.05.2016.

128. Axenie, C. Role of Kinematics Assessment and Multimodal Sensorimotor Training for Motion Deficits in Breast Cancer Chemotherapy-Induced Polyneuropathy: A Perspective on Virtual Reality Avatars / C. Axenie, D. Kurz. – DOI

10.3389/fonc.2020.01419. – Text : electronic // *Frontiers in oncology*. – 2020. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01419>. – Date of publication: 12.08.2020.

129. Bae, E. H. *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanisms and Therapeutic Avenues* / E. H. Bae, M. K. Greenwald, A. G. Schwartz // *Neurotherapeutics*. – 2021. – Vol. 18, iss. 4. – Pp. 2384-2396.

130. Beneficial effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy and sleep disturbance: A review of literature and proposed mechanisms / L. Brett Whalen, W. Zachary Wright, P. Kundur [et al.]. – DOI 10.1016/j.gore.2022.100927. – Text : electronic // *Gynecologic oncology reports*. – 2022. – Vol. 39. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.100927>. – Date of publication: 07.01.2022.

131. Bibliometric Analysis Reveals a 20-Year Research Trend for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / J. Gu, M. Hu, Z. Gu [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2021.793663. – Text : electronic // *Frontiers in neurology*. – 2022. – Vol. 12. – URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.793663>. – Date of publication: 08.02.2022.

132. Biological predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): MASCC neurological complications working group overview / A. Chan, D. L. Hertz, M. Morales [et al.]. – DOI 10.1007/s00520-019-04987-8 // *Supportive care in cancer*. – 2019. – Vol. 27, iss. 10. – Pp. 3729-3737.

133. Bispo, J. A. B. *Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma* / J. A. B. Bispo, P. S. Pinheiro, E. K. Kobetz. – DOI 10.1101/cshperspect.a034819. – Text : electronic // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2020. – Vol. 10, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034819> – Date of publication: 01.01.2020.

134. Biswas, S. *Neuronal and glial regulation of CNS angiogenesis and barrierogenesis* / S. Biswas, A. Cottarelli, D. Agalliu. – DOI 10.1242/dev.182279. – Text : electronic // *Development*. – 2020. – Vol. 147, iss. 9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197727>. – Date of publication: 01.05.2020.

135. Bril, V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy / V. Bril. – DOI 10.1159/000052074 // *European Neurology*. – 1999. – Vol. 41, suppl 1. – Pp. 8-13.

136. Brown, T. The Movement Assessment Battery for Children--Second Edition (MABC-2): a review and critique / T. Brown, A. Lalor. – DOI 10.1080/01942630802574908 // *Physical and occupational therapy in pediatrics*. – 2009. – Vol. 29, iss. 1. – Pp. 86-103.

137. Cancer statistics / R. L. Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle, A. Jemal. – DOI 10.3322/caac.21763 // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2023. – Vol. 73, iss. 1. – Pp. 17-48.

138. Cancer statistics, 2022 / R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, A. Jemal. – DOI 10.3322/caac.21708 // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2022. – Vol. 72, iss. 1. – Pp. 7-33.

139. Canta, A. Mitochondrial dysfunction in chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) / A. Canta, E. Pozzi, V. A. Carozzi. – DOI 10.3390/toxics3020198. – Text : electronic // *Toxics*. – 2015. – Vol. 3, iss. 2. – Pp. 198-223. – URL: <https://doi.org/10.3390/toxics3020198>. – Date of publication: 05.06.2015.

140. Carboplatin and vincristine neurotoxicity in the treatment of pediatric low-grade gliomas / L. Rosca, V. Robert-Boire, J. F. Delisle [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.27351. – Text : electronic // *Pediatric blood and cancer*. – 2018. – Vol. 65, iss. 11. – URL: <https://doi.org/10.1002/pbc.27351>. – Date of publication: 16.07.2018.

141. Cavaletti, G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity / G. Cavaletti, P. Marmiroli. – DOI 10.1038/nrneurol.2010.160 // *Nature reviews. Neurology*. – 2010. – Vol. 6, iss. 12. – Pp. 657-666.

142. Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group / D. L. Johnston, T. A. Alonzo, R. B. Gerbing [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.26612. – Text : electronic // *Pediatric blood and cancer*. – 2017. – Vol. 64, iss. 12. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26612>. – Date of publication: 28.04.2017.

143. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993 / H. M. Lazarus, S. M. Richards, R. Chopra [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2005-11-4666 // Blood. – 2006. – Vol. 108, iss. 2. – Pp. 465-472.

144. Cerebellar toxicity due to cytarabine: a series of 4 cases / S. Sainz de la Maza Cantero, A. Jiménez Martín, A. de Felipe Mimblera, Í. Corral Corral. – DOI 10.1016/j.nrl.2014.12.017 // Neurología. – 2016. – Vol. 31, iss. 7. – Pp. 491-492.

145. Characteristics and patterns of pediatric chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. / E. M. L. Smith, C. Kuisell, Y. Cho [et al.]. – DOI 10.1016/j.ctarc.2021.100420. – Text : electronic // Cancer treatment and research communications. – 2021. – Vol. 28. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100420>. – Date of publication: 8.06.2021.

146. 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.]. – DOI 10.1007/s00520-019-05063-x // Supportive care in cancer. – 2020. – Vol. 28, iss. 6. – Pp. 2553-2562.

147. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature / A. A. Argyriou, A. P. Kyritsis, T. Makatsoris, H. P. Kalofonos. – DOI 10.2147/CMAR.S44261. – Text : electronic // Cancer management and research. – 2014. – Vol. 6. – 135-147. – URL: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S44261>. – Date of publication: 19.03.2014.

148. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients / N. Tay, E. Laakso, D. Schweitzer [et al.]. – DOI 10.3389/fmolb.2022.1015746. – Text : electronic // Frontiers in molecular biosciences. – 2022. – Vol. 9. – URL: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1015746>. – Date of publication: 14.10.2022.

149. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Long-term Survivors of Childhood Cancer: Clinical, Neurophysiological, Functional, and Patient-Reported Outcomes / T. Kandula, M. A. Farrar, R. J. Cohn [et al.]. – DOI

10.1001/jamaneurol.2018.0963 // JAMA neurology. – 2018. – Vol. 75, iss. 8. – Pp. 980-988.

150. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review / N. P. Staff, A. Grisold, W. Grisold, A. J. Windebank. – DOI 10.1002/ana.24951 // Annals of neurology. – 2017. – Vol. 81, iss. 6. – Pp. 772-781.

151. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment / J. Burgess, M. Ferdousi, D. Gosal [et al.]. – DOI 10.1007/s40487-021-00168-y // Oncology and therapy. – 2021. – Vol. 9, iss. 2. – Pp. 385-450.

152. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update / A. A. Argyriou, J. Bruna, P. Marmioli, G. Cavaletti. – DOI 10.1016/j.critrevonc.2011.04.012 // Critical reviews in oncology/hematology. – 2012. – Vol. 82, iss. 1. – Pp. 51-77.

153. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools / G. Cavaletti, B. Frigeni, F. Lanzani [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejca.2009.12.008 // European journal of cancer. – 2010. – Vol. 46, iss. 3. – Pp. 479-494.

154. Chemotherapy-related neuropathic symptoms and functional impairment in adult survivors of extracranial solid tumors of childhood: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study / K. K. Ness, K. E. Jones, W. A. Smith [et al.]. – DOI 10.1016/j.apmr.2013.03.009 // Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2013. – Vol. 94, iss. 8. – Pp. 1451-1457.

155. Childhood cancer survivor cohorts in Europe / J. F. Winther, L. Kenborg, J. Byrne [et al.]. – DOI 10.3109/0284186X.2015.1008648. – Text : electronic // Acta oncologica. – 2015. – Vol. 54, iss. 5. – Pp. 655-668. – URL: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1008648>. – Date of publication: 27.03.2015.

156. Chronic pain in children: structural and resting-state functional brain imaging within a developmental perspective / R. R. Bhatt, A. Gupta, E. A. Mayer, L. K. Zeltzer. – DOI 10.1038/s41390-019-0689-9 // Pediatric research. – 2020. – Vol. 88, iss. 6. – Pp. 840-849.

157. Circulating nerve growth factor level changes during oxaliplatin treatment-induced neurotoxicity in the rat / G. Cavaletti, M. G. Petruccioli, P. Marmiroli [et al.] // *Anticancer research*. – 2002. – Vol. 22, iss. 6C. – Pp. 4199-4204.

158. Clinical gait assessment in the neurologically impaired. Reliability and meaningfulness / M. Holden, K. Gill, M. Magliozzi [et al.]. – DOI 10.1093/ptj/64.1.35 // *Physical Therapy*. – 1984. – Vol. 64, iss. 1. – Pp. 35-40.

159. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study / C. H. Pui, D. Pei, E. Coustan-Smith [et al.]. – DOI 10.1016/S1470-2045(15)70082-3 // *The Lancet. Oncology*. – 2015. – Vol. 16, iss. 4. – Pp. 465-474.

160. Collen, F. Mobility after stroke: reliability of measures of impairment and disability / F. Collen, D. Wade, C. Bradshaw. – DOI 10.3109/03790799009166594 // *International disability studies*. – 1990. – Vol. 12, iss. 1. – Pp. 6-9.

161. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) : version 5.0 : november 27, 2017 / U.S. Department of Health and Human Services [et al.]. – URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (accessed 16.02.2023). – Text : electronic.

162. 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.]. – DOI 10.1200/JCO.2015.66.2346 // *Journal of clinical oncology*. – 2016. – Vol. 34, iss. 25. – Pp. 3014-3022.

163. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / D. Bouhassira, N. Attal, H. Alchaar [et al.]. – DOI 10.1016/j.pain.2004.12.010 // *Pain*. – 2005. – Vol. 114. – Pp. 29-36.

164. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus / K. Schmiegelow, A. Attarbaschi, S. Barzilai [et al.]. – DOI 10.1016/S1470-2045(16)30035-3 // *The Lancet. Oncology*. – 2016. – Vol. 17, iss. 6. – Pp. e231-e239.

165. Contribution of common and rare genetic variants in CEP72 on vincristine-induced peripheral neuropathy in brain tumour patients / M. J. Klumpers, A. C. M. Brand, M. Hakobjan [et al.]. – DOI 10.1111/bcp.15267. – Text : electronic // British journal of clinical pharmacology. – 2022. – Vol. 88, iss. 7. – Pp. 3463-3473. – URL: <https://doi.org/10.1111/bcp.15267>. – Date of publication: 24.03.2022.

166. Correspondence between neurophysiological and clinical measurements of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: secondary analysis of data from the CI-PeriNomS study / K. A. Griffith, S. G. Dorsey, C. L. Renn [et al.]. – DOI 10.1111/jns5.12064 // Journal of the peripheral nervous system. – 2014. – Vol. 19, iss. 2. – Pp. 127-135.

167. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy / D. Ziegler, N. Papanas, O. Schnell [et al.]. – DOI 10.1111/jdi.13401. – Text : electronic // Journal of diabetes investigation. – 2021. – Vol. 12, iss. 4. – Pp. 464-475. – URL: <https://doi.org/10.1111/jdi.13401>. – Date of publication: 12.09.2020.

168. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review / S. H. Chu, Y. J. Lee, E. S. Lee [et al.]. – DOI 10.1007/s00520-014-2408-8 // Supportive care in cancer. – 2015. – Vol. 23, iss. 2. – Pp. 513-524.

169. Cutting edge: IL-13R α 1 expression in dopaminergic neurons contributes to their oxidative stress-mediated loss following chronic peripheral treatment with lipopolysaccharide / B. E. Morrison, M. C. Marcondes, D. K. Nomura [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1102150 // The Journal of immunology. – 2012. – Vol. 189, iss. 12. – Pp. 5498-5502.

170. CXCR4 chemokine receptor signaling mediates pain in diabetic neuropathy / D. M. Menichella, B. Abdelhak, D. Ren [et al.]. – DOI 10.1186/1744-8069-10-42. – Text : electronic // Molecular pain. – 2014. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.1186/1744-8069-10-42>. – Date of publication: 25.06.2014.

171. CYP3A5 genotype and its impact on vincristine pharmacokinetics and development of neuropathy in Kenyan children with cancer / J. L. Skiles, C. Chiang, C. H. Li [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.26854. – Text : electronic // Pediatric blood and

cancer. – 2018. – Vol. 65, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.1002/psc.26854>. – Date of publication: 08.11.2017.

172. Cytokine and chemokine alterations in tissue, CSF, and plasma in early presymptomatic phase of experimental allergic encephalomyelitis (EAE), in a rat model of multiple sclerosis / N. Borjini, M. Fernández, L. Giardino, L. Calzà. – DOI 10.1186/s12974-016-0757-6. – Text : electronic // *Journal of neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 13, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0757-6>. – Date of publication: 15.11.2016.

173. Dactinomycin and vincristine toxicity in the treatment of childhood cancer: a retrospective study from the Children's Oncology Group / B. Langholz, J. M. Skolnik, J. S. Barrett [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.22882 // *Pediatric blood and cancer*. – 2011. – Vol. 57, iss. 2. – Pp. 252-257.

174. Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine / A. Hartman, C. van den Bos, T. Stijnen, R. Pieters. – DOI 10.1002/cncr.21706 // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106, iss. 6. – Pp. 1395-1401.

175. Depletion of nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy associated with hematologic malignancies / J. Youk, Y. S. Kim, J. A. Lim [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0183491. – Text : electronic // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12, iss. 8. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0183491>. – Date of publication: 21.08.2017.

176. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy / X. M. Wang, T. J. Lehky, J. M. Brell, S. G. Dorsey. – DOI 10.1016/j.cyto.2012.03.027 // *Cytokine*. – 2012. – Vol. 59, iss. 1. – Pp. 3-9.

177. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening / C. C. Verstappen, S. Koeppen, J. J. Heimans [et al.]. – DOI 10.1212/01.WNL.0000154642.45474.28 // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64, iss. 6. – Pp. 1076-1077.

178. Downs, S. The Berg Balance Scale has high intra- and inter-rater reliability but absolute reliability varies across the scale: a systematic review / S. Downs, J.

Marquez, P. Chiarelli. – DOI 10.1016/S1836-9553(13)70161-9 // Journal of physiotherapy. – 2013. – Vol. 59, iss. 2. – Pp. 93-99.

179. Drug induced peripheral neuropathy / O. J. Vilholm, A. A. Christensen, A. H. Zedan, M. Itani. – DOI 10.1111/bcpt.12261. – Text : electronic // Basic and clinical pharmacology and toxicology. – 2014. – Vol. 115, iss. 2. – Pp. 185–192. – URL: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12261>. – Date of publication: 30.04.2014.

180. Duloxetine, a Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, Improves Painful Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibiting Activation of p38 MAPK and NF- κ B / J. Meng, Q. Zhang, C. Yang [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2019.00365. – Text : electronic // Frontiers in pharmacology. – 2019. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00365>. – Date of publication: 09.04.2019.

181. Duman, O. Treatment of vincristine-induced cranial polyneuropathy / O. Duman, G. Tezcan, V. Hazar. – DOI 10.1097/01.mph.0000162071.75954.14 // Journal of pediatric hematology/oncology. – 2005. – Vol. 27, iss. 4. – Pp. 241-242.

182. Dyck, P. J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics / P. J. Dyck. – DOI 10.1002/mus.880110106 // Muscle Nerve. – 1988. – Vol. 11, iss. 1. – Pp. 21-32.

183. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy / G. Cavaletti, G. Bogliun, L. Marzorati [et al.]. – DOI 10.1093/annonc/mdh348 // Annals of oncology. – 2004. – Vol. 15, iss. 9. – Pp. 1439-1442.

184. 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.]. – DOI 10.1001/jama.2013.2813 // JAMA. – 2013. – Vol. 309, iss. 13. – Pp. 1359-1367.

185. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience / S. Aydin Köker, S. Gözmen, B. Demirağ [et al.]. – DOI 10.1007/s10072-020-04970-w. – Text : electronic // Neurological sciences. – 2021. –

Vol. 42, iss. 9. – Pp. 3681-3686. – URL: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04970-w>.
– Date of publication: 13.01.2021.

186. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy / N. E. LaPointe, G. Morfini, S. T. Brady [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuro.2013.05.008 // *Neurotoxicology*. – 2013. – Vol. 37. – Pp. 231-239.

187. 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.]. – DOI 10.1007/s00520-017-4013-0 // *Supportive care in cancer*. – 2018. – Vol. 26, iss. 4. – Pp. 1019-1028.

188. Effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis / S. Guo, W. Han, P. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s11764-022-01182-3 // *Journal of cancer survivorship*. – 2023. – Vol. 17, iss. 2. – Pp. 318-331.

189. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients / P. Vondracek, H. Oslejskova, T. Kepak [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejpn.2008.06.011 // *European journal of paediatric neurology*. – 2009. – Vol. 13, iss. 4. – Pp. 332-336.

190. El Hayek, M. Vincristine-induced urinary bladder paralysis / M. El Hayek, O. Trad, A. Jamil. – DOI 10.1097/01.mph.0000165130.21539.a3 // *Journal of pediatric hematology/oncology*. – 2005. – Vol. 27, iss. 5. – Pp. 286-287.

191. Electrophysiologic Patterns of Symptomatic Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Children with Acute Lymphocytic Leukemia / J. G. Jeong, C. H. Ahn, Y. S. Min [et al.]. – DOI 10.3390/jcm12020686. – Text : electronic // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – Vol. 12, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.3390/jcm12020686>. – Date of publication: 15.01.2023.

192. Electrophysiological consequences of vincristine contained chemotherapy in children: A cohort study / V. Toopchizadeha, M. Barzegarb, A. Rezamandc, A. H. Feizc. – DOI 10.3233/JPN-2009-0333 // *Journal of Pediatric Neurology*. – 2009. – Vol. 7, iss. 4. – Pp. 351-356.

193. Electrophysiological Studies to Detect Peripheral Neuropathy in Children Treated With Vincristine / M. Kavcic, B. Koritnik, M. Krzan [et al.]. – DOI 10.1097/MPH.0000000000000825J // Journal of pediatric hematology/oncology. – 2017. – Vol. 39, iss. 4. – Pp. 266-271.

194. Elitzur, S. [PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA] / S. Elitzur, S. Izraeli // Harefuah. – 2023. – Vol. 162, iss. 1. – Pp. 57-63. – Article in Hebrew.

195. Epidemiology and Etiology / L. G. Spector, J. A. Ross, L. L. Robinson, S. Bhatia // Childhood leukemias / ed. C.-H. Pui. – 2nd ed. – Cambridge, 2006. – Pp. 48-66.

196. Epigenetic upregulation of CXCL12 expression mediates antitubulin chemotherapeutics-induced neuropathic pain / T. Xu, X. L. Zhang, H. D. Ou-Yang [et al.]. – DOI 10.1097/j.pain.0000000000000805 // Pain. – 2017. – Vol. 158, iss. 4. – Pp. 637-648.

197. Evaluating the effect of immersive virtual reality technology on gait rehabilitation in stroke patients: a study protocol for a randomized controlled trial / H. Cai, T. Lin, L. Chen [et al.]. – DOI 10.1186/s13063-021-05031-z. – Text : electronic // Trials. – 2021. – Vol. 22, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05031-z>. – Date of publication: 25.01.2021.

198. Evaluation of cytogenetic and molecular markers with MTX-mediated toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients / R. Ramalingam, H. Kaur, J. X. Scott [et al.]. – DOI 10.1007/s00280-022-04405-7 // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2022. – Vol. 89, iss. 3. – Pp. 393-400.

199. Flatters, S. J. L. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review / S. J. L. Flatters, P. M. Dougherty, L. A. Colvin. – DOI 10.1093/bja/aex229 // British journal of anaesthesia. – 2017. – Vol. 119, iss. 4. – Pp. 737-749.

200. Flatters, S. J. L. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction / S. J. L. Flatters,

G. J. Bennett. – DOI 10.1016/j.pain.2006.01.037 // *Pain*. – 2006. – Vol. 122, iss. 3. – Pp. 245-257.

201. Franssen, H. Nerve conduction studies in polyneuropathy: practical physiology and patterns of abnormality / H. Franssen, P. Y. van den Bergh // *Acta neurologica Belgica*. – 2006. – Vol. 106, iss. 2. – Pp. 73-81.

202. Fuglsang-Frederiksen, A. Current status on electrodiagnostic standards and guidelines in neuromuscular disorders / A. Fuglsang-Frederiksen, K. Pugdahl. – DOI 10.1016/j.clinph.2010.06.025 // *Clinical neurophysiology*. – 2011. – Vol. 122, iss. 3. – Pp. 440-455.

203. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas / N. Haim, R. Epelbaum, M. Ben-Shahar [et al.]. – DOI 10.1002/1097-0142(19940515)73:10<2515::aid-cnrcr2820731011>3.0.co;2-g // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73, iss. 10. – Pp. 2515-2519.

204. Gautam, M. Saponins of *Tribulus terrestris* attenuated neuropathic pain induced with vincristine through central and peripheral mechanism / M. Gautam, M. Ramanathan. – DOI 10.1007/s10787-018-0502-0 // *Inflammopharmacology*. – 2019. – Vol. 27, iss. 4. – Pp.761-772.

205. Generation of sensory neurons is stimulated by leukemia inhibitory factor / M. Murphy, K. Reid, D. J. Hilton, P. F. Bartlett. – DOI 10.1073/pnas.88.8.3498 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 1991. – Vol. 88, iss. 8. – Pp. 3498-34501.

206. Genetic Polymorphisms Associated with Vincristine Pharmacokinetics and Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Oncology Patients / M. E. van de Velde, A. Uittenboogaard, W. Yang [et al.]. – DOI 10.3390/cancers14143510. – Text : electronic // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, iss. 14. – URL: <https://doi.org/10.3390/cancers14143510>. – Date of publication: 19.07.2022.

207. Genetic polymorphisms in candidate genes are not associated with increased vincristine-related peripheral neuropathy in Arab children treated for acute childhood leukemia: a single institution study / N. K. Zgheib, K. M. Ghanem, H. Tamim [et al.]. –

DOI 10.1097/FPC.0000000000000345 // Pharmacogenetics and genomics. – 2018. – Vol. 28, iss. 8. – Pp. 189-195.

208. Gilchrist, L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients / L. Gilchrist. – DOI 10.1016/j.spen.2012.02.011 // Seminars in pediatric neurology. – 2012. – Vol. 19, iss. 1. – Pp. 9-17.

209. Gilchrist, L. Gait Patterns in Children With Cancer and Vincristine Neuropathy / L. Gilchrist, L. Tanner. – DOI 10.1097/PEP.0000000000000208 // Pediatric physical therapy. – 2016. – Vol. 28, iss. 1. – Pp. 16-22.

210. Gilchrist, L. S. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children / L. S. Gilchrist, L. Marais, L. Tanner. – DOI 10.1007/s00520-013-1981-6 // Support Care Cancer. – 2014. – Vol. 22, iss. 2. – Pp. 359-366.

211. Gilchrist, L. S. Short-Term Recovery of Balance Control: Association With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Oncology / L. S. Gilchrist, L. R. Tanner. – DOI 10.1097/PEP.0000000000000484 // Pediatric physical therapy. – 2018. – Vol. 30, iss. 2. – Pp. 119-124.

212. Gilchrist, L. S. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers / L. S. Gilchrist, L. Tanner. – DOI 10.1007/s00520-012-1591-8 // Supportive care in cancer. – 2013. – Vol. 21, iss. 3. – Pp. 847-856.

213. Glutamic acid not beneficial for the prevention of vincristine neurotoxicity in children with cancer / S. M. Bradfield, E. Sandler, T. Geller [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.25384. – Text : electronic // Pediatric blood and cancer. – 2015. – Vol. 62, iss. 6. – Pp. 1004-1010. – URL: <https://doi.org/10.1002/pbc.25384> 24. – Date of publication: December 2014.

214. Glutamine for the treatment of vincristine-induced neuropathy in children and adolescents with cancer / S. Sands, E. J. Ladas, K. M. Kelly [et al.]. – DOI 10.1007/s00520-016-3441-6 // Supportive care in cancer. – 2017. – Vol. 25, iss. 3. – Pp. 701-708.

215. Gomber, S. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients / S. Gomber, P. Dewan, D. Chhonker. – DOI 10.1007/s12098-009-0254-3 // Indian journal of pediatrics. – 2010. – Vol. 77, iss. 1. – Pp. 97-100.

216. Greiner, M. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests / M. Greiner, D. Pfeiffer, R. D. Smith. – DOI 10.1016/s0167-5877(00)00115-x // Preventive veterinary medicine. – 2000. – Vol. 45, iss. 1-2. – Pp. 23-41.

217. Guillain-Barre syndrome in acute lymphoblastic leukemia: Causal or coincidental / B. Bhushan, A. Bhargava, G. M. Kasundra [et al.]. – DOI 10.4103/1817-1745.154358 // Journal of pediatric neurosciences. – 2015. – Vol. 10, iss. 1. – Pp. 64-66.

218. Gupta, R. Autophagy and apoptosis cascade: which is more prominent in neuronal death? / R. Gupta, R. K. Ambasta, Kumar Pravir. – DOI 10.1007/s00018-021-04004-4 // Cellular and molecular life sciences. – 2021. – Vol. 78, iss. 24. – Pp. 8001-8047.

219. Hancock, B. W. Vincristine-induced autonomic neuropathy / B. W. Hancock, A. Naysmith. – DOI 10.1136/bmj.3.5977.207 // British medical journal. – 1975. – Vol. 3, iss. 5977. – P. 207.

220. Hatakeyama, M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke / M. Hatakeyama, I. Ninomiya, M. Kanazawa. – DOI 10.4103/1673-5374.264442 // Neural regeneration research. – 2020. – Vol. 15, iss. 1. – Pp. 16-19.

221. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / M. M. Hudson, A. C. Mertens, Y. Yasui [et al.]. – DOI 10.1001/jama.290.12.1583 // JAMA. – 2003. – Vol. 290, iss. 12. – Pp. 1583-1592.

222. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia : a systematic review / J. E. Fardell, J. Vetsch, T. Trahair [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.26489. – Text : electronic // Pediatric blood and cancer. – 2017. – Vol. 64, iss. 9. – URL: <https://doi.org/10.1002/pbc.26489>. – Date of publication: 06.03.2017.

223. High dose cytarabine associated cerebellar toxicity: a case report / D. R. Varghese, D. Joseph, R. Prabhu, K. N. Anila. – DOI 10.5455/njppp.2018.8.0724818072017 // National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. – 2018. – Vol. 8, iss. 1. – Pp. 142-143.

224. Holmes, D. I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease / D. I. Holmes, I. Zachary. – DOI 10.1186/gb-2005-6-2-209. – Text : electronic // Genome biology. – 2005. – Vol. 6, iss. 2. – URL: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2005-6-2-209>. – Date of publication: 01.02.2005.

225. Ibrahim, E. Y. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings / E. Y. Ibrahim, B. E. Ehrlich. – DOI 10.1016/j.critrevonc.2019.102831. – Text : electronic // Critical reviews in oncology/hematology. – 2020. – Vol. 145. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102831>. – Date of publication: January 2020.

226. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy / J. G. Lees, P. G. S. Makker, R. S. Tonkin [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejca.2016.12.006 // European journal of cancer. – 2017. – Vol. 73. – Pp. 22-29.

227. Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16 / S. Jeha, D. Pei, J. Choi [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.19.01692 // Journal of clinical oncology. – 2019. – Vol. 37, iss. 35. – Pp. 3377-3391.

228. Improving Functional Mobility in Children and Adolescents Undergoing Treatment for Non-Central Nervous System Cancers: A Systematic Review / K. Wacker, L. Tanner, J. Ovans [et al.]. – DOI 10.1016/j.pmrj.2017.05.011 // PM and R. – 2017. – Vol. 9, iss. 9S2. – Pp. S385-S397.

229. Inaba, H. Pediatric acute lymphoblastic leukemia / H. Inaba, C. G. Mullighan. – DOI 10.3324/haematol.2020.247031 // Haematologica. – 2020. – Vol. 105, iss. 11. – Pp. 2524-2539.

230. 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.]. – DOI 10.1016/j.pain.2014.09.020 // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, iss. 12. – Pp. 2461-2470.

231. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia / A. Egbelakin, M. J. Ferguson, E. A. MacGill [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.22845 // *Pediatric blood and cancer*. – 2011. – Vol. 56, iss. 3. – Pp. 361-367.

232. Induction of IL-13 production and upregulation of gene expression of protease activated receptors in P815 cells by IL-6 / H. Zhang, L. Lin, H. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/j.cyto.2010.02.006 // *Cytokine*. – 2010. – Vol. 50, iss. 2. – Pp. 138-145.

233. Interleukin 13 on Microglia is Neurotoxic in Lipopolysaccharide-injected Striatum in vivo / A. R. Hong, J. G. Jang, Y. C. Chung [et al.]. – DOI 10.5607/en21032 // *Experimental neurobiology*. – 2022. – Vol. 31, iss. 1. – Pp. 42-53.

234. Interleukin-13/-4-induced oxidative stress contributes to death of hippocampal neurons in $\alpha\beta 1$ -42-treated hippocampus in vivo / J. H. Nam, K. W. Park, E. S. Park [et al.]. – DOI 10.1089/ars.2011.4175 // *Antioxidants and redox signaling*. – 2012. – Vol. 16, iss. 12. – Pp. 1369-1383.

235. Jacobs, J. M. Vascular permeability and neurotoxicity / J. M. Jacobs. – DOI 10.1289/ehp.7826107 // *Environmental health perspectives*. – 1978. – Vol. 26. – 107-116.

236. Jordan, M. A. Comparison of the effects of vinblastine, vincristine, vindesine, and vinepidine on microtubule dynamics and cell proliferation in vitro / M. A. Jordan, R. H. Himes, L. Wilson // *Cancer research*. – 1985. – Vol. 45, iss. 6. – Pp. 2741-2747.

237. Jordan, M. A. Microtubules as a target for anticancer drugs / M. A. Jordan, L. Wilson. – DOI 10.1038/nrc1317 // *Nature reviews. Cancer*. – 2004. – Vol. 4, iss. 4. – Pp. 253-265.

238. Junttila, I. S. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes / I. S. Junttila. – DOI

10.3389/fimmu.2018.00888. – Text : electronic // *Frontiers in immunology*. – 2018. – Vol. 9. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00888>. – Date of publication: 07.06.2018.

239. Lack of association of the CEP72 rs924607 TT genotype with vincristine-related peripheral neuropathy during the early phase of pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment in a Spanish population / A. Gutierrez-Camino, I. Martin-Guerrero, E. Lopez-Lopez [et al.]. – DOI 10.1097/FPC.000000000000191 // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2016. – Vol. 26, iss. 2. – Pp. 100-102.

240. Lauria, G. Small fibre neuropathy / G. Lauria, I. S. Merkies, C. G. Faber. – DOI 10.1097/WCO.0b013e32835804c5 // *Current opinion in neurology*. – 2012. – Vol. 25, iss. 5. – Pp. 542-549.

241. Lee, B. Y. A role of microtubules in oligodendrocyte differentiation / B. Y. Lee, E. M. Hur. – DOI 10.3390/ijms21031062. – Text : electronic // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21031062>. – Date of publication: 05.02.2020.

242. Leukaemia inhibitory factor or related factors promote the differentiation of neuronal and astrocytic precursors within the developing murine spinal cord / L. J. Richards, T. J. Kilpatrick, R. Dutton [et al.]. – DOI 10.1111/j.1460-9568.1996.tb01213.x // *The European journal of neuroscience*. – 1996. – Vol. 8, iss. 2 – Pp. 291-299.

243. Li, F. Navigating novel mechanisms of cellular plasticity with the NAD⁺ precursor and nutrient nicotinamide / F. Li, Z. Z. Chong, K. Maiese. – DOI 10.2741/1412 // *Frontiers in bioscience*. – 2004. – Vol. 9. – Pp. 2500-2520.

244. Liu, W. Investigation of Key Genes and Pathways in Inhibition of Oxycodone on Vincristine-Induced Microglia Activation by Using Bioinformatics Analysis / W. Liu, J. Ye, H. Yan. – DOI 10.1155/2019/3521746. – Text : electronic // *Disease markers*. – 2019. – Vol. 2019. – URL: <https://doi.org/10.1155/2019/3521746>. – Date of publication: 10.02.2019.

245. Longitudinal evaluation of fine motor skills in children with leukemia / M. Hockenberry, K. Krull, K. Moore [et al.]. – DOI 10.1097/MPH.0b013e3180f61b92 // Journal of pediatric hematology/oncology. – 2007. – Vol. 29, iss. 8. – Pp. 535-539.

246. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system / T. J. Postma, B. A. Benard, P. C. Huijgens [et al.]. – DOI 10.1007/BF01050259 // Journal of neuro-oncology. – 1993. – Vol. 15, iss. 1. – Pp. 23-27.

247. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984–1999 / M. Tsuchida, A. Ohara, A. Manabe [et al.]. – DOI 10.1038/leu.2009.260 // Leukemia. – 2010. – Vol. 24, iss. 2. – Pp. 383-396.

248. Long-term small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia after stem cell transplantation / V. Ruscher, S. Lieber, J. S. Kühl [et al.]. – DOI 10.1007/s00432-020-03216-8 // Journal of cancer research and clinical oncology. – 2020. – Vol. 146, iss. 8. – Pp. 2143-2152.

249. Major, M. J. Validity and reliability of the Berg Balance Scale for community-dwelling persons with lower limb amputation / M. J. Major, S. Fatone, E. J. Roth. – DOI 10.1016/j.apmr.2013.07.002 // Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2013. – Vol. 94, iss. 11. – 2194-2202.

250. Markman, M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: underreported and underappreciated / M. Markman. – DOI 10.1007/s11916-006-0032-0 // Current pain and headache reports. – 2006. – Vol. 10, iss. 4. – Pp. 275-278.

251. Mata, M. The distribution of serum albumin in rat peripheral nerve / M. Mata, J. Staple, D. J. Fink. – DOI 10.1097/00005072-198707000-00007 // Journal of neuropathology and experimental neurology. – 1987. – Vol. 46, iss. 4. – 485-494.

252. Measuring vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia / E. M. Lavoie Smith, L. Li, R. J. Hutchinson [et al.]. – DOI 10.1097/NCC.0b013e318299ad23 // Cancer nursing. – 2013. – Vol. 36, iss. 5. – Pp. E49-E60.

253. Measuring vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: validation of the Dutch pediatric-modified Total Neuropathy Score / S. M.

Schouten, M. E. van de Velde, G. J. L. Kaspers [et al.]. – DOI 10.1007/s00520-019-05106-3 // Supportive care in cancer. – 2020. – Vol. 28, iss. 6. – Pp. 2867-2873.

254. Meta-analysis of randomised trials comparing thiopurines in childhood acute lymphoblastic leukaemia / G. Escherich, S. Richards, L. C. Stork, A. J. Vora. – DOI 10.1038/leu.2011.37 // Leukemia. – 2011. – Vol. 25, iss. 6. – Pp. 953-959.

255. Meta-Analysis of the Efficacy of Virtual Reality-Based Interventions in Cancer-Related Symptom Management / Y. Zeng, J. E. Zhang, A. S. K. Cheng [et al.]. – DOI 10.1177/1534735419871108. – Text : electronic // Integrative cancer therapies. – 2019. – Vol. 18. – URL: <https://doi.org/10.1177/1534735419871108>. – Date of publication: 23.08.2019.

256. Metcalf, D. The unsolved enigmas of leukemia inhibitory factor / D. Metcalf. – DOI 10.1634/stemcells.21-1-5 // Stem Cells. – 2003. – Vol. 21, iss. 1. – Pp. 5-14.

257. Methotrexaterelated neurotoxicity in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia / A. Shuper, B. Stark, L. Kornreich [et al.] // The Israel Medical Association journal. – 2002. – Vol. 4, iss. 11. – Pp. 1050-1053.

258. Mild axonal neuropathy of children during treatment for acute lymphoblastic leukaemia / H. A. Reinders-Messelink, T. W. Van Weerden, J. M. Fock [et al.]. – DOI 10.1053/ejpn.1999.0310 // European journal of paediatric neurology. – 2000. – Vol. 4, iss. 5. – Pp. 225-233.

259. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death / S. Marchi, S. Patergnani, S. Missiroli [et al.]. – DOI 10.1016/j.ceca.2017.05.003 // Cell calcium. – 2018. – Vol. 69. – Pp. 62-72.

260. Molinares, D. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Diagnosis, Agents, General Clinical Presentation, and Treatments / D. Molinares, S. Kurtevski, Y. Zhu. – DOI 10.1007/s11912-023-01449-7 // Current oncology reports. – 2023. – Vol. 25, iss. 11. – Pp. 1227-1235.

261. Monocytes expressing CX3CR1 orchestrate the development of vincristineinduced pain / E. A. Old, S. Nadkarni, J. Grist [et al.]. – DOI

10.1172/JCI71389 // The Journal of clinical investigation. – 2014. – Vol. 124, iss. 5. – Pp. 2023-2036.

262. Motor functioning during and following treatment with chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia / J. L. Green, S. J. Knight, M. McCarthy, C. R. De Luca. – DOI 10.1002/pbc.24537. – Text : electronic // Pediatric blood and cancer. – 2013. – Vol. 60, iss. 8. – Pp. 1261-1266. – URL: <https://doi.org/10.1002/pbc.24537>. – Date of publication: 22.04.2013.

263. Movement visualisation in virtual reality rehabilitation of the lower limb: a systematic review / L. Ferreira dos Santos, O. Christ, K. Mate [et al.]. – DOI 10.1186/s12938-016-0289-4. – Text : electronic // Biomedical engineering online. – 2016. – Vol. 15, suppl 3. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0289-4>. – Date of publication: 19.12.2016.

264. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology / C. Stadelmann, S. Timmler, A. Barrantes-Freer, M. Simons. – DOI 10.1152/physrev.00031.2018 // Physiological reviews. – 2019. – Vol. 99, iss. 3. – Pp. 1381-1431.

265. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients / C. S. Ryan, E. M. Conlee, R. Sharma [et al.]. – DOI 10.1002/mus.26499 // Muscle and nerve. – 2019. – Vol. 60, iss. 2. – Pp. 155-160.

266. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy / G. Fumagalli, L. Monza, G. Cavaletti [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.626687. – Text : electronic // Frontiers in immunology. – 2021. – Vol. 11. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626687>. – Date of publication: 04.02.2021.

267. Neurologic morbidity and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross-sectional study / R. B. Khan, M. M. Hudson, D. S. Ledet [et al.]. – DOI 10.1007/s11764-014-0375-1 // Journal of cancer survivorship. – 2014. – Vol. 8, iss. 4. – Pp. 688-696.

268. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy

doses / K. K. Ness, M. M. Hudson, C. H. Pui [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.26337 // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118, iss. 3. – Pp. 828-838.

269. Neuropathic Pain and Nerve Growth Factor in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Prospective Clinical-Pathological Study / R. Velasco, X. Navarro, M. Gil-Gil [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpainsymman.2017.04.021 // *Journal of pain and symptom management*. – 2017. – Vol. 54, iss. 6. – Pp. 815-825.

270. Neuropathic pain during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia / D. L. Anghelescu, L. G. Faughnan, S. Jeha [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.23039 // *Pediatric blood and cancer*. – 2011. – Vol. 57, iss. 7. – Pp. 1147-1153.

271. Neuropathies périphériques chimio-induites : symptomatologie et épidémiologie / N. Kerckhove, A. Collin, S. Condé [et al.]. – DOI 10.1016/j.bulcan.2018.07.009 // *Bulletin du cancer*. – 2018. – Vol. 105, iss. 11. – Pp. 1020-1032.

272. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy / P. Śliwa-Tytka, A. Kaczmarska, M. Lejman, J. Zawitkowska. – DOI 10.3390/ijms23105515. – Text : electronic // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23, iss. 10. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms23105515>. – Date of publication: 05.2022.

273. Nicola, N. A. Leukemia inhibitory factor (LIF) / N. A. Nicola, J. J. Babon. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2015.07.001 // *Cytokine and growth factor reviews*. – 2015. – Vol. 26, iss. 5. – Pp. 533-544.

274. No adverse effect of vincristine on handwriting in children after completion of therapy / A. Hartman, C. van den Bos, N. van Dartel [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.21023 // *Pediatric blood and cancer*. – 2007. – Vol. 49, iss. 6. – Pp. 841-845.

275. Non-pharmacological treatment for neuropathic pain in children with cancer / C. Casanova-García, S. Lerma Lara, M. Pérez Ruiz [et al.]. – DOI 10.1016/j.mehy.2015.10.007 // *Medical hypotheses*. – 2015. – Vol. 85, iss. 6. – Pp. 791-797.

276. Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years / M. J. Hilz, F. B. Axelrod, K. Hermann [et al.]. – DOI 10.1016/s0022-510x(98)00177-4 // Journal of the neurological sciences. – 1998. – Vol. 159, iss. 2. – Pp. 219-225.

277. Notch activation enhances microglial CX3CR1/P38 MAPK pathway in rats model of vincristine-induced peripheral neuropathy / B. Qin, Y. Li, X. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.neulet.2019.134624. – Text : electronic // Neuroscience letters. – 2020. – Vol. 715. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134624>. – Date of publication: 10.01.2020.

278. Okada, N. Risk Factors for Early-Onset Peripheral Neuropathy Caused by Vincristine in Patients With a First Administration of R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy / N. Okada, T. Hanafusa, T. Sakurada. – DOI 10.14740/jocmr1856w // Journal of clinical medicine research. – 2014. – Vol. 6, iss. 4. – Pp. 252-260.

279. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress / E. Demidowicz, M. Pogorzała, M. Łęcka [et al.]. – DOI 10.21873/anticancer.13717 // Anticancer research. – 2019. – Vol. 39, iss. 9. – Pp. 5203-5207.

280. Park, K. W. IL-13-induced oxidative stress via microglial NADPH oxidase contributes to death of hippocampal neurons in vivo / K. W. Park, H. H. Baik, B. K. Jin. – DOI 10.4049/jimmunol.0803392 // The Journal of immunology. – 2009. – Vol. 183, iss. 7. – Pp. 4666-4674.

281. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor / S. De Santis, A. Pace, L. Bove [et al.] // Clinical cancer research. – 2000. – Vol. 6, iss. 1. – Pp. 90-95.

282. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia / E. M. Lavoie Smith, L. Li, C. Chiang [et al.]. – DOI 10.1111/jns.12114 // Journal of the peripheral nervous system. – 2015. – Vol. 20, iss. 1. – Pp. 37-46.

283. Pediatric chemotherapy induced peripheral neuropathy: A systematic review of current knowledge / T. Kandula, S. B. Park, R. J. Cohn [et al.]. – DOI

10.1016/j.ctrv.2016.09.005 // Cancer treatment reviews. – 2016. – Vol. 50. – Pp. 118-128.

284. Pereira, K. U. The use of virtual reality in the stimulation of manual function in children with cerebral palsy: a systematic review / K. U. Pereira, M. Z. Silva, L. I. Pfeifer. – DOI 10.1590/1984-0462/2023/41/2021283. – Text : electronic // Revista paulista de pediatria. – 2023. – Vol. 41. – URL: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021283>. – Date of publication: 13.03.2023.

285. Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer / K. L. Bjornard, L. S. Gilchrist, H. Inaba [et al.]. – DOI 10.1016/S2352-4642(18)30236-0 // The Lancet. Child & adolescent health. – 2018. – Vol. 2, iss. 10. – Pp. 744-754.

286. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia / S. Ramchandren, M. Leonard, R. J. Mody [et al.]. – DOI 10.1111/j.1529-8027.2009.00230.x // Journal of the peripheral nervous system. – 2009. – Vol. 14, iss. 3. – Pp. 184-189.

287. Persistence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Despite Vincristine Reduction in Childhood B-Acute Lymphoblastic Leukemia / R. L. Rodwin, J. A. Kairalla, E. Hibbitts [et al.]. – DOI 10.1093/jnci/djac095 // Journal of the National Cancer Institute. – 2022. – Vol. 114, iss. 8. – Pp. 1167-1175.

288. Persistent chemoneuropathy in patients receiving the plant alkaloids paclitaxel and vincristine / J. A. Boyette-Davis, J. P. Cata, L. C. Driver [et al.]. – DOI 10.1007/s00280-012-2047-z // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2013. – Vol. 71, iss. 3. – Pp. 619-626.

289. Persistently high incidence rates of childhood acute leukemias from 2010 to 2017 in Mexico City: A population study from the MIGICCL / J. Flores-Lujano, D. A. Duarte-Rodríguez, E. Jiménez-Hernández [et al.]. – DOI 10.3389/fpubh.2022.918921. – Text : electronic // Frontiers in public health. – 2022. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.918921/full>. – Date of publication: 14.09.2022.

290. Pettersson, C. A. Vascular permeability of spinal nerve roots. A study in the rat with Evans blue and lanthanum as tracers / C. A. Pettersson, H. S. Sharma, Y.

Olsson. – DOI 10.1007/BF00334503 // *Acta neuropathologica*. – 1990. – Vol. 81, iss. 2. – Pp. 148-154.

291. Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. Pharmacogenomics of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy Implicates Pharmacokinetic and Inherited Neuropathy Genes / G. E. B. Wright, U. Amstutz, B. I. Drögemöller [et al.]. – DOI 10.1002/cpt.1179 // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2019. – Vol. 105, iss. 2. – Pp. 402-410.

292. Pharmacogenomics of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Children with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Uittenboogaard, C. L. G. Neutel, J. C. F. Ket [et al.]. – DOI 10.3390/cancers14030612. – Text : electronic // *Cancers* (Basel). – 2022. – Vol. 14, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.3390/cancers14030612>. – Date of publication: 26.01.2022.

293. Platinum compounds in children with cancer: toxicity and clinical management / A. Ruggiero, G. Trombatore, S. Triarico [et al.]. – DOI 10.1097/CAD.0b013e3283650bda // *Anti-cancer drugs*. – 2013. – Vol. 24, iss. 10. – Pp. 1007-1019.

294. Polymorphisms of the vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia / F. Ceppi, C. Langlois-Pelletier, V. Gagné [et al.]. – DOI 10.2217/pgs.14.68 // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Vol. 15, iss. 8. – Pp. 1105-1116.

295. Ponte di Legno Working Group: Statement on the right of children with leukemia to have full access to essential treatment and report on the Sixth International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop / C. H. Pui, M. Schrappe, G. Masera [et al.]. – DOI 10.1038/sj.leu.2403365 // *Leukemia*. – 2004. – Vol. 18, iss. 6. – Pp. 1043-1053.

296. Portenoy, R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain / R. Portenoy. – DOI 10.1185/030079906X115702 // *Current medical research and opinion*. – 2006. – Vol. 22, iss. 8. – Pp. 1555-1565.

297. Prediction of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Lymphoma and Myeloma: the Roles of Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein

Levels and A Gene Polymorphism / D. Azoulay, S. Giryes, R. Nasser [et al.]. – DOI 10.3988/jcn.2019.15.4.511 // *Journal of clinical neurology*. – 2019. – Vol. 15, iss. 4. – Pp. 511-516.

298. Predictive values at risk of falling in physically active and no active elderly with Berg Balance Scale / G. M. Santos, A. C. S. Souza, J. F. Virtuoso [et al.]. – DOI 10.1590/s1413-35552011000200003 // *Revista brasileira de fisioterapia*. – 2011. – Vol. 15, iss. 2. – Pp. 95-101.

299. 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.]. – DOI 10.1200/JCO.20.01399 // *Journal of clinical oncology*. – 2020. – Vol. 38, iss. 28. – Pp. 3325-3348.

300. 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.]. – DOI 10.1200/JCO.2013.54.0914 // *Journal of clinical oncology*. – 2014. – Vol. 32, iss. 18. – Pp. 1941-1967.

301. Prevention of vincristine-induced peripheral neuropathy by genetic deletion of SARM1 in mice / S. Geisler, R. A. Doan, A. Strickland [et al.]. – DOI 10.1093/brain/aww251 // *Brain*. – 2016. – Vol. 139, pt. 12. – Pp. 3092-3108.

302. Prevention, diagnosis and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a cross-sectional study of French oncologists' professional practices / M. Selvy, B. Pereira, N. Kerckhove [et al.]. – DOI 10.1007/s00520-020-05928-6 // *Supportive care in cancer*. – 2021. – Vol. 29, iss. 7. – Pp. 4033-4043.

303. Preventive effect of sensorimotor exercise and resistance training on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomised-controlled trial / J. Müller, M. Weiler, A. Schneeweiss [et al.]. – DOI 10.1038/s41416-021-01471-1 // *British journal of cancer*. – 2021. – Vol. 125, iss. 7. – Pp. 955-965.

304. Prospective randomized trial of interventions for vincristine-related neuropathic pain / D. L. Angheliescu, J. M. Tesney, S. Jeha [et al.]. – DOI

10.1002/pbc.28539. – Text : electronic // *Pediatric blood and cancer*. – 2020. – Vol. 67, iss. 9. – URL: <https://doi.org/10.1002/pbc.28539>. – Date of publication: 02.07.2020.

305. Protective Effect of a Mitochondria-Targeted Peptide against the Development of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Mice / S. Toyama, N. Shimoyama, H. H. Szeto [et al.]. – DOI 10.1021/acschemneuro.8b00013. – Text : electronic // *ACS chemical neuroscience*. – 2018. – Vol. 9, iss. 7. – Pp. 1566-1571. – URL: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00013>. – Date of publication: 18.07.2018.

306. Pyridoxine treatment of vincristine-induced cranial polyneuropathy in an adult patient with acute lymphocytic leukemia: Case report and review of the literature / N. Ngamphaiboon, R. Sweeney, M. Wetzler, E. S. Wang. – DOI 10.1016/j.leukres.2010.01.026. – Text : electronic // *Leukemia research*. – 2010. – Vol. 34, iss. 8. – Pp. e194-e196. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.01.026>. – Date of publication: August 2010.

307. Rechthand, E. Regulation of the microenvironment of peripheral nerve: role of the blood-nerve barrier / E. Rechthand, S. I. Rapoport. – DOI 10.1016/0301-0082(87)90006-2 // *Progress in neurobiology*. – 1987. – Vol. 28, iss. 4. – Pp. 303-343.

308. Results of NOPHO ALL 2008 treatment for patients aged 1 – 45 years with acute lymphoblastic leukemia / N. Toft, H. Birgens, J. Abrahamsson [et al.]. – DOI 10.1038/leu.2017.265 // *Leukemia*. – 2018. – Vol. 32, iss. 3. – Pp. 606-615.

309. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients / A. Christensen, J. Pauley, A. Molinelli [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.27378 // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118, iss. 17. – Pp. 4321-4330.

310. Retrograde axonal transport of LIF is increased by peripheral nerve injury: Correlation with increased LIF expression in distal nerve / R. Curtis, S. S. Scherer, R. Somogyi [et al.]. – DOI 10.1016/0896-6273(94)90163-5 // *Neuron*. – 1994. – Vol. 12, iss. 1. – Pp. 191-204.

311. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study

cohort / S. Essig, Q. Z. Li, Y. Chen [et al.]. – DOI 10.1016/S1470-2045(14)70265-7 // *The Lancet. Oncology*. – 2014. – Vol. 15, iss. 8. – Pp. 841-851.

312. Rowinsky, E. K. The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics / E. K. Rowinsky, R. C. Donehower. – DOI 10.1016/0163-7258(91)90086-2 // *Pharmacology and therapeutics*. – 1991. – Vol. 52, iss. 1. – Pp. 35-84.

313. Rudin, S. The Promise of Pharmacogenomics in Reducing Toxicity During Acute Lymphoblastic Leukemia Maintenance Treatment / S. Rudin, M. Marable, R. S. Huang. – DOI 10.1016/j.gpb.2016.11.003 // *Genomics, proteomics, and bioinformatics*. – 2017. – Vol. 15, iss. 2. – Pp. 82-93.

314. Sałat, K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1-current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy / K. Sałat. – DOI 10.1007/s43440-020-00109-y // *Pharmacological reports*. – 2020. – Vol. 72, iss. 3. – Pp. 486-507.

315. Sałat, K. The Microglial Activation Inhibitor Minocycline, Used Alone and in Combination with Duloxetine, Attenuates Pain Caused by Oxaliplatin in Mice / K. Sałat, A. Furgała-Wojas, R. Sałat. – DOI 10.3390/molecules26123577. – Text : electronic // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, iss. 12. – URL: <https://doi.org/10.3390/molecules26123577>. – Date of publication: 11.06.2021.

316. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration predicts polyneuropathy and overall survival in multiple myeloma patients / A. Szudy-Szczyrek, R. Mlak, M. Bury-Kamińska [et al.]. – DOI 10.1111/bjh.16862 // *British journal of haematology*. – 2020. – Vol. 191, iss. 1. – Pp. 77-89.

317. Sims, R. P. The effect of race on the CYP3A-mediated metabolism of vincristine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia / R. P. Sims. – DOI 10.1177/1078155214553143 // *Journal of oncology pharmacy practice*. – 2016. – Vol. 22, iss. 1. – Pp. 76-81.

318. Simulator Sickness Questionnaire: An Enhanced Method for Quantifying Simulator Sickness / R. S. Kennedy, N. E. Lane, K. S. Berbaum, M. G. Lilienthal. – DOI 10.1207/s15327108ijap0303_3 // *The International Journal of Aviation Psychology*. – 1993. – Vol. 3, iss. 3. – Pp. 203-220.

319. Singh, S. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease / S. Singh, D. Anshita, V. Ravichandiran. – DOI 10.1016/j.intimp.2021.107598. – Text : electronic // International immunopharmacology. – 2021. – Vol. 101, pt. B. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>. – Date of publication: December 2021.

320. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy / R. A. Malik, A. Veves, S. Tesfaye [et al.]. – DOI 10.1002/dmrr.1222 // Diabetes/metabolism research and reviews. – 2011. – Vol. 27, iss. 7. – Pp. 678-684.

321. Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia / S. Lieber, M. Blankenburg, K. Apel [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejpn.2017.12.019 // European journal of paediatric neurology. – 2018. – Vol. 22, iss. 3. – Pp. 457-469.

322. Stability properties of neuronal microtubules / P. W. Baas, A. N. Rao, A. J. Matamoros, L. Leo. – DOI 10.1002/cm.21286 // Cytoskeleton. – 2016. – Vol. 73, iss. 9. – Pp. 442-460.

323. Starobova, H. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / H. Starobova, I. Vetter. – DOI 10.3389/fnmol.2017.00174. – Text : electronic // Frontiers in molecular neuroscience. – 2017. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>. – Date of publication: 31.05.2017.

324. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis / Y. Kanbayashi, T. Hosokawa, K. Okamoto [et al.]. – DOI 10.1097/CAD.0b013e32833db89d // Anticancer Drugs. – 2010. – Vol. 21, iss. 9. – Pp. 877-881.

325. Storkebaum, E. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection / E. Storkebaum, D. Lambrechts, P. Carmeliet. – DOI 10.1002/bies.20092 // Bioessays. – 2004. – Vol. 26, iss. 9. – Pp. 943-954.

326. Swets, J. A. Measuring the accuracy of diagnostic systems / J. A. Swets. – DOI 10.1126/science.3287615 // Science. – 1988. – Vol. 240, iss. 4857. – Pp. 1285-1293.

327. 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 / D. D. He, Y. Gao, S. Wang [et al.]. – DOI 10.1155/2020/3740162. – Text : electronic // Pain research and management. – 2020. – Vol. 2020. – URL: <https://doi.org/10.1155/2020/3740162>. – Date of publication: 10.02.2020.

328. Tactile perception of pleasantness in relation to perceived softness / A. Pasqualotto, M. Ng, Z. Y. Tan, R. Kitada. – DOI 10.1038/s41598-020-68034-x. – Text : electronic // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68034-x>. – Date of publication: 07.07.2020.

329. Tanner, K. D. Microtubule disorientation and axonal swelling in unmyelinated sensory axons during vincristine-induced painful neuropathy in rat / K. D. Tanner, J. D. Levine, K. S. Topp // The Journal of comparative neurology. – 1998.– Vol. 395, iss. 4. – Pp. 481-492.

330. Telenius, E. W. Long-term effects of a 12 weeks high-intensity functional exercise program on physical function and mental health in nursing home residents with dementia: a single blinded randomized controlled trial / E. W. Telenius, K. Engedal, A. Bergland. – DOI 10.1186/s12877-015-0151-8. – Text : electronic // BMC geriatrics. – 2015. – Vol. 15. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0151-8>. – Date of publication: 03.12.2015.

331. 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.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0100701. – Text : electronic // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100701>. – Date of publication: 23.06.2014.

332. The association between vincristine-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in children with cancer / M. E. van de Velde, M. H. van den Berg, G. J. L. Kaspers [et al.]. – DOI 10.1002/cam4.4289. – Text : electronic // Cancer medicine. – 2021. – Vol. 10, iss 22. – Pp. 8172-8181. – URL: <https://doi.org/10.1002/cam4.4289>. – Date of publication: 01.11.2021.

333. The binding of vinca domain agents to tubulin: structural and biochemical studies / A. Cormier, M. Knossow, C. Wang, B. Gigant. – DOI 10.1016/S0091-679X(10)95020-6 // *Methods in cell biology*. – 2010. – Vol. 95. – Pp. 373-390.

334. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research / L. L. Robison, G. T. Armstrong, J. D. Boice [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2009.22.3339 // *Journal of clinical oncology*. – 2009. – Vol. 27, iss. 14. – Pp. 2308-2318.

335. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases / R. C. Russo, C. C. Garcia, M. M. Teixeira, F. A. Amaral. – DOI 10.1586/1744666X.2014.894886 // *Expert review of clinical immunology*. – 2014. – Vol. 10, iss. 5. – Pp. 593-619.

336. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20 / T. J. Postma, N. K. Aaronson, J. J. Heimans [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejca.2005.02.012 // *European journal of cancer*. – 2005. – Vol. 41, iss. 8. – Pp. 1135-1139.

337. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology / G. Devigili, V. Tugnoli, P. Penza [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awn093 // *Brain*. – 2008. – Vol. 131, iss. 7. – Pp. 1912-1925.

338. The Effect of Therapeutic Exercises on Balance, Quality of Life, and Pain in Patients Who Were Receiving Neurotoxic Chemotherapy / Y. Bahar-Ozdemir, G. Akyuz, M. Kalkandelen, P. F. Yumuk. – DOI 10.1097/PHM.0000000000001324 // *American journal of physical medicine and rehabilitation*. – 2020. – Vol. 99, iss. 4. – Pp. 291-299.

339. The effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis / W. L. Lin, R. H. Wang, F. H. Chou [et al.]. – DOI 10.1007/s00520-021-06082-3 // *Supportive care in cancer*. – 2021. – Vol. 29, iss. 9. – Pp. 5303-5311.

340. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation

for ratio scale properties / D. Bieri, R. A. Reeve, G. D. Champion [et al.] // *Pain*. – 1990. – Vol. 41, iss. 2. – Pp. 139-150.

341. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module / J. W. Varni, T. M. Burwinkle, E. R. Katz [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.10428 // *Cancer*. – 2002. – Vol. 94, iss. 7. – Pp. 2090-2106.

342. The protective effect of chemical and natural compounds against vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) / M. Khodaei, S. Mehri, S. R. Pour [et al.]. – DOI 10.1007/s00210-022-02254-y // *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. – 2022. – Vol. 395, iss. 8. – Pp. 907-919.

343. The protective effect of modafinil on vincristine-induced peripheral neuropathy in rats: A possible role for TRPA1 receptors / F. Amirkhanloo, G. Karimi, H. Yousefi-Manesh [et al.]. – DOI 10.1111/bcpt.13454. – Text : electronic // *Basic and clinical pharmacology and toxicology*. – 2020. – Vol. 127, iss. 5. – Pp. 405-418. – URL: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13454>. – Date of publication: 15.06.2020.

344. The reliability of the current perception threshold in volunteers and its applicability in a clinical setting / F. Gaudreault, P. Drolet, M. Fallaha, F. Varin. – DOI 10.1213/ANE.0000000000000575 // *Anesthesia and analgesia*. – 2015. – Vol. 120, iss. 3. – Pp. 678-683.

345. The sirtuin inhibitor nicotinamide enhances neuronal cell survival during acute anoxic injury through AKT, BAD, PARP, and mitochondrial associated "anti-apoptotic" pathways / Z. Z. Chong, S. H. Lin, F. Li, K. Maiese. – DOI 10.2174/156720205774322584 // *Current neurovascular research*. – 2005. – Vol. 2, iss. 4. – Pp. 271-285.

346. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research / M. I. Bennett, B. H. Smith, N. Torrance, J. Potter. – DOI 10.1016/j.jpain.2004.11.007 // *The journal of pain*. – 2005. – Vol. 6, iss. 3. – Pp. 149-158.

347. The Therapeutic Potential of Chemokines in the Treatment of Chemotherapy- Induced Peripheral Neuropathy / L. Zhou, L. Ao, Y. Yan [et al.]. – DOI

10.2174/1389450120666190906153652 // Current drug targets. – 2020. – Vol. 21, iss. 3. – Pp. 288-301.

348. The Vinca Alkaloids: a New Class of Oncolytic Agents / I. S. Johnson, J. G. Armstrong, M. Gorman, J. P. Burnett Jr. // Cancer research. – 1963. – Vol. 23. – 1390-1427.

349. Topp, K. S. Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat / K. S. Topp, K. D. Tanner, J. D. Levine // The Journal of comparative neurology. – 2000. – Vol. 424, iss. 4. – Pp. 563-576.

350. Touch perceptions across skin sites: differences between sensitivity, direction discrimination and pleasantness / R. Ackerley, I. Carlsson, H. Wester [et al.]. – DOI 10.3389/fnbeh.2014.00054. – Text : electronic // Frontiers in behavioral neuroscience. – 2014. – Vol. 8. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00054>. – Date of publication: 19.02.2014.

351. Tran, P. N. Cytarabine induced acute cerebellar syndrome during hyper-CVAD treatment for B-cell acute lymphoblastic leukemia / P. N. Tran, X. T. Kong. – DOI 10.1159/000468921. – Text : electronic // Case reports in neurology. – 2017. – Vol. 9, iss. 1. – Pp. 114-120. – URL: <https://doi.org/10.1159/000468921>. – Date of publication: 9.05.2017.

352. Tran, T. H. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities / T. H. Tran, S. P. Hunger. – DOI 10.1016/j.semcancer.2020.10.013 // Seminars in cancer biology. – 2022. – Vol. 84. – Pp. 144-152.

353. Tubulin inhibitors: A patent review / Y. M. Liu., H. L. Chen, H. Y. Lee, J. P. Liou. – DOI 10.1517/13543776.2014.859247 // Expert opinion on therapeutic patents. – 2014. – Vol. 24, iss. 1. – Pp. 69-88.

354. Tunjungsari, D. A. Risk factors of vincristine-induced peripheral neuropathy in acute lymphoblastic leukaemia children / D. A. Tunjungsari, P. I. Gunawan, I. D. G. Ugrasena. – DOI 10.2152/jmi.68.232 // The journal of medical investigation. – 2021. – Vol. 68, iss. 3.4. – Pp. 232-237.

355. Umapathi, T. Toxic neuropathy // T. Umapathi, V. Chaudhry. – DOI 10.1097/01.wco.0000180158.34713.aa // *Current opinion in neurology*. – 2005. – Vol. 18, iss. 5. – Pp. 574-580.

356. Vainionpää, L. Clinical neurological findings of children with acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis and during treatment / L. Vainionpää. – DOI 10.1007/BF02072486 // *European journal of pediatrics*. – 1993. – Vol. 152, iss. 2. – Pp. 115-119.

357. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) / A. C. Dueck, T. R. Mendoza, S. A. Mitchell [et al.]. – DOI 10.1001/jamaoncol.2015.2639 // *JAMA oncology*. – 2015. – Vol. 1, iss. 8. – Pp. 1051-1059.

358. Varedi, M. Balance in children with acute lymphoblastic leukemia / M. Varedi, R. McKenna, E. M. Lamberg. – DOI 10.1111/ped.13141. – Text : electronic // *Pediatrics international*. – 2017. – Vol. 59, iss. 3. – Pp. 293-302. – URL: <https://doi.org/10.1111/ped.13141>. – Date of publication: 20.08.2016.

359. Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases / C. Lange, E. Storkebaum, C. R. de Almodóvar [et al.]. – DOI 10.1038/nrneurol.2016.88 // *Nature reviews. Neurology*. – 2016. – Vol. 12, iss. 8. – Pp. 439-454.

360. VEGF-A/VEGFR-1 signalling and chemotherapy-induced neuropathic pain: therapeutic potential of a novel anti-VEGFR-1 monoclonal antibody / L. Micheli, C. Parisio, E. Lucarini [et al.]. – DOI 10.1186/s13046-021-02127-x. – Text : electronic // *Journal of experimental & clinical cancer research*. – 2021. – Vol. 40, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02127-x>. – Date of publication: 14.10.2021.

361. Vinca alkaloid-induced cardiovascular autonomic neuropathy / E. Roca, E. Bruera, P. M. Politi [et al.] // *Cancer treatment reports*. – 1985. – Vol. 69, iss. 2. – Pp. 149-151.

362. Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead / E. Martino, G. Casamassima, S. Castiglione [et al.]. – DOI

10.1016/j.bmcl.2018.06.044 // Bioorganic and medicinal chemistry letters. – 2018. – Vol. 28, iss. 17. – Pp. 2816-2826.

363. Vinca alkaloids, thalidomide and eribulin-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment / B. Islam, M. Lustberg, N. P. Staff [et al.]. – DOI 10.1111/jns.12334 // Journal of the peripheral nervous system. – 2019. – Vol. 24, suppl 2. – Pp. 63-73.

364. Vincristine disposition in children with acute lymphoblastic leukemia / S. S. de Graaf, H. Bloemhof, D. E. Vendrig, D. R. Uges. – DOI 10.1002/mpo.2950240405 // Medical and pediatric oncology. – 1995. – Vol. 24, iss. 4. – Pp. 235-240.

365. Vincristine induced cranial polyneuropathy / A. Bay, C. Yilmaz, N. Yilmaz, A. F. Oner. – DOI 10.1007/BF02759902 // Indian journal of pediatrics. – 2006. – Vol. 73, iss. 6. – Pp. 531-533.

366. Vincristine pharmacodynamics and pharmacogenetics in children with cancer: a limited-sampling, population modelling approach / A. S. Moore, R. Norris, G. Price [et al.]. – DOI 10.1111/j.1440-1754.2011.02103.x // Journal of paediatrics and child health. – 2011. – Vol. 47, iss. 12. – Pp. 875-882.

367. Vincristine pharmacokinetics pathway and neurotoxicity during early phases of treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia / E. Lopez-Lopez, A. Gutierrez-Camino, I. Astigarraga [et al.]. – DOI 10.2217/pgs-2016-0001 // Pharmacogenomics. – 2016. – Vol. 17, iss. 7. – Pp. 731-741.

368. Vincristine revisited / C. E. Gidding, S. J. Kellie, W. A. Kamps, S. S. de Graaf. – DOI 10.1016/s1040-8428(98)00023-7 // Critical reviews in oncology/hematology. – 1999. – Vol. 29, iss. 3. – Pp. 267-287.

369. Vincristine toxicity with co-administration of fluconazole during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia / A. B. Smitherman, C. B. Faircloth, A. Deal [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.26525. – Text : electronic // Pediatric blood and cancer. – 2017. – Vol. 64, iss. 10. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26525>. – Date of publication: 23.03.2017.

370. Vincristine treatment of acute lymphoblastic leukemia induces transient autonomic cardioneuropathy / H. E. Hirvonen, T. T. Salmi, E. Heinonen [et al.]. – DOI 10.1002/1097-0142(19890815)64:4<801::aid-cnrcr2820640406>3.0.co;2-e // *Cancer*. – 1989. – Vol. 64, iss. 4. – Pp. 801-805.

371. Vincristine-associated Neuropathy With Antifungal Usage: A Kaiser Northern California Experience / M. Nikanjam, A. Sun, M. Albers [et al.]. – DOI 10.1097/MPH.0000000000001220. – Text : electronic // *Journal of pediatric hematology/oncology*. – 2018. – Vol. 40, iss. 5. – Pp. e273-e277. – URL: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001220>. – Date of publication: July 2018.

372. Vincristine-induced blindness: a case report and review of literature / S. Adhikari, R. M. Dongol, Y. Hewett, B. K. Shah // *Anticancer research*. – 2014. – Vol. 34, iss. 11. – Pp. 6731-6733.

373. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of charcot-marie-tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study / A. R. Chauvenet, V. Shashi, C. Selsky [et al.]. – DOI 10.1097/00043426-200304000-00010 // *Journal of pediatric hematology/oncology*. – 2003. – Vol. 25, iss. 4. – Pp. 316-320.

374. Vincristine-induced neuropathy in childhood ALL (acute lymphoblastic leukemia) survivors: prevalence and electrophysiological characteristics / P. Jain, S. Gulati, R. Seth [et al.]. – DOI 10.1177/0883073813491829 // *Journal of child neurology*. – 2014. – Vol. 29, iss. 7. – Pp. 932-937.

375. Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: Frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement / H. F. Nazir, A. AlFutaisi, M. Zacharia [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.26677. – Text : electronic // *Pediatric blood and cancer*. – 2017. – Vol. 64, iss. 12. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26677>. – Date of publication: 17. 06. 2017.

376. Vincristine-Induced Neuropathy Presenting as Ptosis and Ophthalmoplegia in a 2-Year-Old Boy / A. H. Palkar, A. G. Nair, R. J. Desai. – DOI 10.3928/01913913-

20150629-01 // Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. – 2015. – Vol. 52, iss. 6. – Pp. e34-e37.

377. Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children / H. Courtemanche, A. Magot, Y. Ollivier [et al.]. – DOI 10.1002/mus.24647 // Muscle and nerve. – 2015. – Vol. 52, iss. 6. – Pp. 981-985.

378. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment / S. Triarico, A. Romano, G. Attinà [et al.]. – DOI 10.3390/ijms22084112. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, iss. 8. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22084112>. – Date of publication: 16.04.2021.

379. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibition of Inflammatory Cytokines and NFκB Signaling / G. Singh, A. Singh, P. Singh, R. Bhatti. – DOI 10.1021/acscemneuro.9b00206. – Text : electronic // ACS chemical neuroscience. – 2019. – Vol. 10, iss. 6. – Pp. 3008-3017. – URL: <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.9b00206>. – Date of publication: 07.05.2019.

380. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Genetic Variation as a Potential Risk Factor / Q. Y. Yang, Y. H. Hu, H. L. Guo [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2021.771487. – Text : electronic // Frontiers in pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.771487>. – Date of publication: 09.12.2021.

381. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review / M. E. van de Velde, G. L. Kaspers, F. C. H. Abbink [et al.]. – DOI 10.1016/j.critrevonc.2017.04.004 // Critical reviews in oncology/hematology. – 2017. – Vol. 114. – Pp. 114-130.

382. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients / E. Mora, E. M. Smith, C. Donohoe, D. L. Hertz. – Text : electronic // American journal of cancer research. – 2016. – Vol. 6, iss. 11. – Pp. 2416-2430. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126263/>. – Date of publication: 01.11.2016.

383. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia / C. G. Tay, V. W. M. Lee, L. C. Ong [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.26471. – Text : electronic // *Pediatric blood and cancer*. – 2017. – Vol. 64, iss. 8. – URL: <https://doi.org/10.1002/pbc.26471>. – Date of publication: 31.01.2017.

384. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 β release / H. Starobova, M. Monteleone, C. Adolphe [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20201452. – Text : electronic // *The Journal of experimental medicine*. – 2021. – Vol. 218, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.1084/jem.20201452>. – Date of publication: 03.03.2021.

385. Vincristine-induced peripheral neuropathy: A mini-review / G. Z. Li, Y. H. Hu, D. Y. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuro.2020.10.004 // *Neurotoxicology*. – 2020. – Vol. 81. – Pp. 161-171.

386. Vincristine-induced peripheral neurotoxicity: A prospective cohort / N. Nama, M. K. Barker, C. Kwan [et al.]. – DOI 10.1080/08880018.2019.1677832 // *Pediatric hematology and oncology*. – 2020. – Vol. 37, iss. 1. – Pp. 15-28.

387. Virtual reality for limb motor function, balance, gait, cognition and daily function of stroke patients: A systematic review and meta-analysis / B. Zhang, D. Li, Y. Liu [et al.]. – DOI 10.1111/jan.14800 // *Journal of advanced nursing*. – 2021. – Vol. 77, iss. 8. – Pp. 3255-3273.

388. Windebank, A. J. Chemotherapy-induced neuropathy / A. J. Windebank, W. Grisold // *Journal of the peripheral nervous system*. – 2008. – Vol. 13. – Pp. 27-46.

389. Wiszniak, S. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules* / S. Wiszniak, Q. Schwarz. – DOI 10.3390/biom11010128. – Text : electronic // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, iss. 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/1/128>. – Date of publication: 19.01.2021.

390. Wolf, S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies / S. Wolf, D. Barton, L. Kottschade. – DOI 10.1016/j.ejca.2008.04.018 // *European journal of cancer*. – 2008. – Vol. 44, iss. 11. – Pp. 1507-1515.

391. Wong, D. L. Pain in children: comparison of assessment scales / D. L. Wong, C. M. Baker // *Pediatric nursing*. – 1988. – Vol. 14, iss. 1. – Pp. 9-17.

392. Wright, M. J. Gait characteristics of children and youth with chemotherapy induced peripheral neuropathy following treatment for acute lymphoblastic leukemia / M. J. Wright, D. M. Twose, J. W. Gorter. – DOI 10.1016/j.gaitpost.2017.05.004 // *Gait and posture*. – 2017. – Vol. 58. – Pp. 139-145.

393. Wright, M. J. Proficiency of balance in children and youth who have had acute lymphoblastic leukemia / M. J. Wright, V. Galea, R. D. Barr // *Physical therapy*. – 2005. – Vol. 85, iss. 8. – Pp. 782-790.

394. Yildiz, F. G. Vincristine-induced neurotoxicity: electrophysiological features in children / F. G. Yildiz, Ç. M. Temucin. – DOI 10.1080/01616412.2016.1139321 // *Neurological research*. – 2016. – Vol. 38, iss. 2. – Pp. 124-129.

395. Zečkanović, A. Centrosomal protein72 rs924607 and vincristine-induced neuropathy in pediatric acute lymphocytic leukemia: meta-analysis / A. Zečkanović, J. Jazbec, M. Kavčič. – DOI 10.2144/fsoa-2020-0044. – Text : electronic // *Future science OA*. – 2020. – Vol. 6, iss. 7. – URL: <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0044>. – Date of publication: 27.06.2020.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Общие критерии терминологии нежелательных явлений

Версия 5.0, 2017 г. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Нежелательное явление	Степень токсичности				
	1	2	3	4	5
Периферическая моторная невропатия*	Бессимптомная, только клинические или только диагностические наблюдения, вмешательство не показано	Умеренные симптомы, ограничение инструментальной повседневной деятельности	Тяжелые симптомы, ограничение самообслуживания в повседневной деятельности	Опасные для жизни проявления, требуется срочное вмешательство	Смерть
* Определение: заболевание характеризуется повреждением или дисфункцией периферических двигательных нервов					
Периферическая сенсорная невропатия*	Бессимптомная	Умеренные симптомы, ограничение инструментальной повседневной деятельности	Тяжелые симптомы, ограничение самообслуживания в повседневной деятельности	Опасные для жизни проявления, требуется срочное вмешательство	-
* Определение: расстройство характеризуется повреждением или дисфункцией периферических чувствительных нервов					
Невралгия*	Легкая боль, не требует назначения лечения	Умеренная боль, ограничение инструментальной повседневной деятельности, контролируется ненаркотическими препаратами	Выраженная боль, ограничение самообслуживания в повседневной деятельности, контролируется наркотическими препаратами	-	-
* Определение: расстройство характеризуется болевыми ощущениями по ходу нерва или группы нервов					

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**Шкала Комитета медицинских исследований.****Тест «Функциональные категории ходьбы»**

Шкала Комитета медицинских исследований. Medical Research Council Scale
(MRCS)

(Medical Research Council Scale, 1975; Van der Ploeg R., et al., 1984)

Мышечная сила	Балл
Нет движений	0
Сокращение отдельных мышц или наличие фасцикуляций без двигательного эффекта	1
Сокращение мышц с появлением движения при полном устранении сопротивления силы тяжести	2
Сокращение мышц с появлением движения против силы тяжести, но при этом полностью устранено внешнее сопротивление	3
Мышечная сила снижена, но при сокращении мышц возможно движение против силы тяжести и внешнего противодействия	4
Нормальная мышечная сила, сокращение мышц при полном сопротивлении	5

Тест «Функциональные категории ходьбы»

(Holden M. et al., 1984; Collen E. et al., 1990)

№	Категория	Характеристика
0	Не способен ходить	Больной не может ходить или требует помощь двух и более человек
1	Зависим, уровень 2	При ходьбе больному требуется постоянная, устойчивая поддержка одного сопровождающего, который помогает в переносе тела и удержании равновесия
2	Зависим, уровень 1	При ходьбе больному требуется постоянная или периодическая помощь одного сопровождающего в удержании равновесия
3	Зависим, присмотр	При ходьбе больному требуется совет или присмотр сопровождающего лица, находящегося рядом, но физически не касающегося пациента
4	Независим при ходьбе по ровной поверхности	Больной может ходить самостоятельно по ровной поверхности, но требуется помощь при подъеме по ступенькам, ходьбе по наклонной или неровной поверхности
5	Независим	Больной может ходить везде самостоятельно

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Опросник «Симуляторные расстройства»

(Kennedy R., et al., 1993, Ковалев А.И., Меньшикова Г.Я., 2015)

Симптом	Не ощущаю	Незначительно	Умеренно	Сильно
Чувство дискомфорта				
Утомление				
Головная боль				
Напряжение глаз				
Сложность фокусировки				
Повышение слюноотделения				
Сухость во рту				
Потливость				
Тошнота				
Сложность концентрации				
«Тяжёлая голова»				
Зрение «расплывается»				
Головокружение при открытых глазах				
Головокружение при закрытых глазах				
Ощущение вращения окружающего мира				
Боль в животе				
Отрыжка				
Другие ощущения, симптомы				
Расчёт общего балла				
Критерии балльной оценки: не ощущаю – 0 балл; незначительно ощущаю – 1 балл; умеренно ощущаю – 2 балла; сильно ощущаю – 3 балла				

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Опросник для выявления признаков вегетативных изменений

(Вейн А.М., 1998)

№	Вопрос	Ответ		Балл
1	Отмечается ли (при любом волнении) склонность к:			
	а) покраснению лица	Да	Нет	3
	б) побледнению лица			3
2	Бывает ли онемение или похолодание?			
	а) пальцев кистей, стоп	Да	Нет	3
	б) целиком кистей, стоп			4
3	Бывает ли изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность)?			
	а) пальцев кистей, стоп	Да	Нет	5
	б) целиком кистей, стоп			5
4	Отмечаете ли Вы повышенную потливость? При ответе «да» уточнить постоянная или при волнении	Да	Нет	4
5	Бывают ли у Вас ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки сердца»?	Да	Нет	7
6	Бывают ли у Вас ощущения затруднения при дыхании: чувство «нехватки воздуха», учащенное дыхание?	Да	Нет	7
7	Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: склонность к запорам, поносам, «вздутиям» живота, боли?	Да	Нет	7
8	Бывают ли у Вас обмороки (внезапная потеря сознания или чувство, что можете его потерять)? При ответе «да» уточнить условия: душное помещение, волнение, длительность пребывания в вертикальном положении	Да	Нет	7
9	Бывают ли у Вас приступообразные головные боли? При ответе «да» диффузные или локальные, сжимающие или пульсирующие	Да	Нет	7
10	Отмечаете ли Вы снижение работоспособности, быструю утомляемость	Да	Нет	5
11	Отмечаете ли Вы нарушение сна?	Да	Нет	5
	а) трудность засыпания			
	б) поверхностный, с частыми пробуждения			
	в) чувство невысыпания, усталости при пробуждении утром			
Общая сумма баллов				
Критерий балльной оценки: при наличии вегетативной дисфункции сумма баллов 15 и более				

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Шкала «Балл невропатических нарушений – нижние конечности»

Neuropathy Impairment Score (NIS-LL)
(Bril V., 1999; Dyck P., 1988; Строков И.А. и соавт., 2000)

Показатель	Функция	Правая сторона	Левая сторона	Сумма
Мышечная сила	1. Сгибание в тазобедренном суставе			
	2. Разгибание в тазобедренном суставе			
	3. Сгибание в коленном суставе			
	4. Разгибание в коленном суставе			
	5. Сгибание в голеностопном суставе			
	6. Разгибание в голеностопном суставе			
	7. Сгибание пальцев стопы			
	8. Разгибание пальцев стопы			
Рефлексы	9. Коленный			
	10. Голеностопный			
Чувствительность Большой палец стопы (дистальная фаланга)	11. Тактильная			
	12. Болевая			
	13. Вибрационная			
	14. Мышечно-суставное чувство			
ОБЩИЙ БАЛЛ				

Критерии балльной оценки: мышечная сила – 0 баллов при норме, 1 балл при снижении на 25%, 2 балла при снижении на 50%), 3 балла при снижении на 75% (где 3,25 – движение с усилием; 3,5 – движение без усилия; 3,75 – сокращение мышц без движения, 4 балла при параличе. Рефлексы – 0 баллов норма, 1 балл снижение, 2 балла отсутствие. Чувствительность – 0 баллов норма, 1 балл снижение, 2 балла отсутствие

ПРИЛОЖЕНИЕ Е**Опросник для диагностики вида боли**

Douleur Neuropathic 4 Questions (DN4)
(Bouhassira D., et al., 2005)

Собеседование с пациентом		
Вопрос 1: соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?		
	Да	Нет
1. Ощущение жжения		
2. Болезненное ощущение холода		
3. Ощущение как от ударов током		
Вопрос 2: сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?		
	Да	Нет
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек		
5. Покалыванием		
6. Онемением		
7. Зудом		
Осмотр пациента		
Вопрос 3: локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома?		
	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность к прикосновению		
9. Пониженная чувствительность к покалыванию		
Вопрос 4: можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?		
10. Проведя в этой области кисточкой	Да	Нет
Сумма баллов (количество ответов «Да»):		