

*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**

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**доктора медицинских наук**

**Екатеринбург—2024**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Ковтун Ольга Петровна**

**Официальные оппоненты:**

**Щепанкевич Лариса Александровна** — доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии

**Каракулова Юлия Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики

**Румянцев Александр Григорьевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель

**Ведущая организация** — федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2024 г. в \_\_\_ ч. на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также на сайте ВАК при Минобрнауки России [vak.minobrnauki.gov.ru](http://vak.minobrnauki.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Базарный**

**Владимир Викторович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 (Рыков М.Ю., 2017; Visro J.A.V., 2020; Каприн А.Д., 2022; Siegel R.L., 2023). При этом ведущее место занимает острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), на долю которого приходится примерно 30% всех случаев рака и 80% от общего числа лейкозов (Литвицкий П. Ф., 2016; Inaba H., 2020; Elitzur S., 2023). Современные высокоэффективные программы лечения ОЛЛ позволили обеспечить 5-летнюю бессобытийную выживаемость у 80% пациентов и более (Румянцев А.Г., 2016; Demidowicz E., 2019; Jeha S., 2019; Tran T.H., 2022). Однако применение противоопухолевых препаратов сопровождается развитием серьёзных побочных эффектов, приводящих к тяжёлым осложнениям и отдалённым последствиям (Сотников А.В., 2014; Заева Г.Е., 2015; Winther J.F., 2015; Fardell J.E., 2017; Диникина Ю.В., 2018; Rahiman E.A., 2021).

Проблема лекарственной токсичности в детской онкологической практике требует трансдисциплинарного подхода, поскольку химиотерапевтические препараты 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 (Robison L.L., 2009; Essig S., 2014; K. Schmiegelow, 2016; R.J. van Kalsbeek, 2023).

Одним из базовых противоопухолевых препаратов, включённых в программы химиотерапии ОЛЛ у детей, является винкристин. Нейротоксичность считается основным побочным эффектом данного цитостатика и, как правило, сопровождается поражением периферических нервов (Staff N.P., 2017; Tay N., 2022). 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 (Madsen M. L., 2019; M.E. van de Velde, 2021; Rodwin R.L., 2022).

Несмотря на то, что дети с ОЛЛ подвержены повышенному 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% (Lavoie Smith E. M., 2015; Политова Е.А., 2017; M.E. van de Velde, 2017; Li C., 2023; Jeong J.G., 2023). 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. Среди факторов риска обсуждаются роль возраста, пола, сопутствующей патологии, дозы и способа введения винкристина, лекарственного взаимодействия, продолжительности лечения (Chauvenet A.R., 2003; Moore A.S., 2011; Kandula T., 2016; Triarico S., 2021). 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 (Cerpi F., 2014; Skiles J.L., 2018; Wright G. E. B., 2019; Yang Q.Y., 2021; M.E. van de Velde, 2022). Современные подходы к профилактике основаны на концепции факторов риска, поэтому определение генетических вариантов, связанных с винкристиновой нейротоксичностью, является приоритетной задачей (Chan A., 2019; Uittenboogaard A., 2022). 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 (Ness K.K., 2012; Khan R.B., 2014; Lavoie Smith E. M., 2015; Śliwa-Tytko P., 2022). Верификация полиневропатии различной этиологии основана на комплексе клиничко-инструментальных методов, включающих опросники, шкалы, тесты и электрофизиологическое исследование (Делягин В.М., 2014; Супонева Н.А., 2017; Пирадов М.А., 2019, Lieber S., 2018; Schouten S.M., 2020; Tay N., 2022). Однако возможности их применения у детей ограничены, что связано с возрастными особенностями, отсутствием высокочувствительных специфичных методов диагностики, учитывающих в полной мере особенности течения ВП (Varni J.W., 2002; Franssen H., 2006; Lavoie Smith E.M., 2013; Gilchrist L. S., 2014; Dueck A.C., 2015; Smith E.M.L., 2021). Поэтому чрезвычайно важен поиск доступных и информативных биологических маркеров нейротоксичности винкристина, которые можно использовать в качестве клиничко-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 (Hershman D.L., 2014; Ibrahim E.Y., 2020; Loprinzi C.L., 2020). Это привело к обсуждению роли немедикаментозного лечения, включая физическую реабилитацию (Brett Whalen L., 2022; Tanay M.A.L., 2023; Guo S., 2023). 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 (Zeng Y., 2019; Axenie C., 2020).

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 (Seretny M., 2014; Kerckhove N., 2018; Li G.Z., 2020; Burgess J., 2021). Клиника ВП разнообразна и включает нарушения со стороны чувствительной, двигательной и вегетативной сфер (Lavoie Smith E. M., 2015; Madsen M. L., 2019; Smith E.M.L., 2021). Большинство зарубежных авторов описывают изолированные проявления ВП у детей, отмечая преобладание двигательных расстройств (Hockenberry M., 2007; Green J.L., 2013; Gilchrist L., 2016; Kandula T., 2018; Nama N., 2020; Jeong J.G., 2023). 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 (Хондкарян Г.Ш., 2003; Шарипова М.Г., 2016; Политова Е.А., 2017).

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 72 (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 (Diouf B., 2015; Stock W., 2017; Wright G.E.B., 2019; Kavčič M., 2020; Zečkanović A., 2020; Goodenough C.G., 2022; Klumpers M.J., 2022). Кроме того, установлено, что эта генетическая вариация вызывает снижение уровня экспрессии мРНК и центросомного белка 72 в нейронах человека и лейкозных клетках, повышая их чувствительность к винкристину (Diouf B., 2015). 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 винкристина (Wang X.M., 2012; Old E.A., 2014; Lees J.G., 2017; Qin B., 2020; Starobova H., 2021). 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 (Gautam M., 2019; Liu W., 2019; Singh G., 2019; Amirkhanloo F., 2020; Fumagalli G., 2021). 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 (De Santis S., 2000; J. Youk, 2017; Velasco R., 2017; Azoulay D., 2019; Szudy-Szczyrek A., 2020). 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 (Stadelmann C., 2019; Bhatt R.R., 2020).

В системных обзорах и мета-анализах, опубликованных в современной литературе, подчёркивается недостаточность эффективных терапевтических стратегий при химиоиндуцированной полиневропатии (Chu S.H., 2015; Islam B., 2019; Gu J., 2022). 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 (Loprinzi C.L., 2020). 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 (Kleckner I.R., 2018; Bahar-Ozdemir Y., 2020; Müller J., 2021; Lin W.L., 2021; Molinares D., 2023). 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 клиничческую 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 клиничко-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 значимых изменений цитокинового состава при винкристиновой полиневропатии: до назначения химиотерапии — повышение в плазме крови содержания IL-13 и снижение нейротрофина NGF- $\beta$ ; при завершении индукционного этапа лечения (36 день химиотерапии) — повышение в ликворе уровня хемокинов CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 $\alpha$  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 $\alpha$ ; 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- $\beta$ , 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- $\beta$   $\leq 22,7$  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 $\alpha$  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 углублённое понимание врачей общего и специализированного профиля о неврологических проявлениях, особенностях течения заболевания, что нацелит их на своевременное распознавание симптомов и динамическое 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. 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, ограничивающей 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. Екатеринбурга, детского онкологического отделения и отделения медицинской реабилитации № 1 ГАУЗ

«Челябинская областная детская клиническая больница» г. Челябинска и образовательный процесс на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

### **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).

### **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.

**Степень достоверности результатов исследования** основана на анализе достаточного объема баз данных и выборки пациентов, применении современных методов исследования 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.

## **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.

### **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 «1<sup>st</sup> HOT TOPICS EUROPAEDIATRICALS» (г. Белград, Сербия, 2023 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.

### **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. Екатеринбурга, детского онкологического отделения и отделения медицинской реабилитации № 1 ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» г. Челябинска. 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.).

## **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 для врачей. Получено 2 патента на изобретения RU № 2787920 от 13.01.2023 г.; RU № 2789174 от 30.01.2023 г. Подана заявка на изобретение № 2023115384/14(032745) от 09.06.2023 г.

## **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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Исследование выполнено в период с 2019 по 2023 гг. на базе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор — д.м.н., профессор, академик РАН Ковтун О.П.). Диссертационная работа проведена в соответствии с планом научных исследований УГМУ (регистрационный номер: АААА-А16-116060710054-7 от 07/06/2016). Набор клинического материала осуществлялся на базе ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» г. Екатеринбурга в отделе детской онкологии и гематологии (главный врач — Аверьянов О.Ю., заместитель главного врача по онкологии и гематологии — к.м.н. Фечина Л.Г., заведующий лабораторией — д.м.н. Цаур Г.А.). Иммунохимическое исследование проведено на базе ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России в отделе общей патологии и гистологической лаборатории центральной научно-исследовательской лаборатории (руководитель — д.м.н., профессор Базарный В.В.).

Протокол и дизайн клинического исследования были одобрены на заседании локального этического комитета ГАУЗ СО «ОДКБ» от 23.11.2021 г.



Диссертационная работа выполнялась в 6 этапов, схематичное изображение дизайна исследования представлено на рисунке 1.

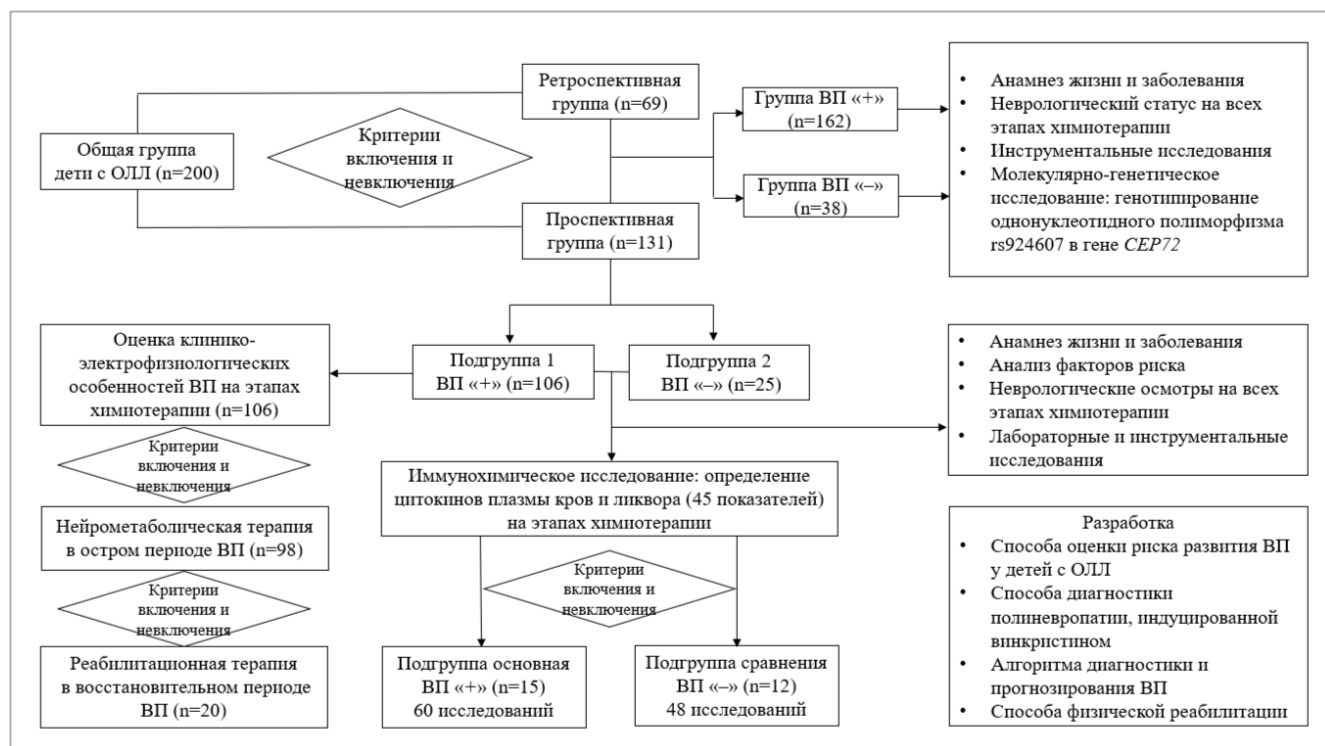


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

**На первом этапе** на основании аналитической обработки доступных источников литературы были определены предмет и объекты исследования, сформулированы цель и задачи научной работы, выбраны рациональные методы исследования, способы обработки и анализа полученных результатов. Подбор библиографических материалов проведён с помощью поисковой системы по биомедицинским исследованиям PubMed в базах данных Medline, NCBI, SpringerLink; Российской научной электронной библиотеки CyberLeninka; научной электронной библиотеки диссертаций и авторефератов disserCat.

**На втором этапе** для уточнения частоты регистрации ВП у детей с ОЛЛ и установления взаимосвязи между однонуклеотидным полиморфизмом rs924607 в гене *CEP72* и развитием ВП выполнено сплошное когортное наблюдательное исследование с набором 200 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получающих лечение по протоколу Москва-Берлин 2015, Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2015 (ALL-MB 2015). Всеми законными представителями детей и подростками в возрасте от 15 до 17 лет подписано информированное согласие на добровольное

участие в исследовании. В зависимости от развития ВП пациенты были разделены на две группы. Детям исследуемых групп проведено генотипирование однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с последующей оценкой результата методом аллельной дискриминации. На основании полученных данных разработан способ оценки риска развития ВП у детей с ОЛЛ.

**На третьем этапе** у детей проспективной группы (n=131) проанализированы факторы риска развития ВП. В когорте пациентов, у которых появились симптомы ВП (n=106), проведена оценка клинко-электрофизиологических особенностей заболевания на основании комплексного неврологического обследования, дополненного валидными шкалами, опросниками и тестами, электрофизиологического исследования по общепринятой методике и стандартному протоколу на компьютерном электронейромиографе Нейро-МВП-4 (Нейрософт, Россия). Нами проанализирован первый эпизод ВП с последующим представлением частоты и характеристики повторных эпизодов на всех этапах химиотерапевтического лечения. Катамнестическое наблюдение детей составило 2 года.

**На четвёртом этапе** для установления патогенетических аспектов формирования ВП у детей и разработки диагностических подходов выполнено иммунохимическое исследование с определением 45 цитокинов плазмы крови и ликвора в следующие периоды: исследование 1 — до начала химиотерапии, исследование 2 — индукционный этап (36-й день химиотерапии), исследование 3 — консолидирующий этап (85-й день химиотерапии), исследование 4 — поддерживающий этап (420-й день химиотерапии). Всего обследовано 27 человек на каждом этапе химиотерапевтического лечения, из них 15 детей — подгруппа основная и 12 детей — подгруппа сравнения. Общее количество проведённых исследований составило 108 (60 — в подгруппе основной и 48 — в подгруппе сравнения). *Критерии включения в подгруппу основную:* 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. С учётом полученных результатов создана модель патогенеза и разработан способ диагностики полиневропатии, индуцированной винкристином.

**На пятом этапе** разработан алгоритм диагностики и прогнозирования ВП, который базировался на клинико-патогенетических закономерностях развития нейротоксического расстройства.

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

Выполнено проспективное рандомизированное сравнительное исследование для анализа результатов назначения нейрометаболических препаратов, выбор которых был обоснован их широким применением при полиневропатиях другой этиологии, имеющих аналогичные с ВП патогенетические звенья (Щепанкевич Л.А., 2019; Каракулова Ю.В., 2020; Искра Д.А., 2021; Ziegler D., 2021; Кукушкин М.Л., 2023). Допустимость применения нейрометаболической терапии была одобрена врачебной комиссией ГАУЗ СО «ОДКБ» по назначению лекарственных препаратов «off-label» и локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «ОДКБ».

*Критерии включения:* установленный на основании клинических и электрофизиологических признаков диагноз ВП. *Критерии невключения:* наличие противопоказаний к использованию препаратов, отмеченных в инструкциях по их применению; лёгкая степень нейротоксичности; отказ от участия в исследовании. *Критерии исключения:* появление побочных эффектов, указанных в инструкциях по применению препаратов или других индивидуальных реакций; больные с ухудшением состояния, связанного с течением ОЛЛ. В исследовательскую группу включили 98 детей, которых случайным образом распределили на 3 терапевтические группы с назначением следующих препаратов: пациенты группы 1 (n=31) получали пиридоксин с внутривенным введением раствора для инъекций в дозе 1 мг/кг/сутки; в группе 2 (n=36) — тиоктовую кислоту с внутривенным капельным введением раствора в дозе 10–15 мг/кг/сутки, но не более 600 мг в день; в группе 3 (n=31) — инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту с внутривенным капельным введением раствора из расчёта 0,5 мл/кг/сутки, максимальная доза составляла не более 10 мл.

Основным контрольным визитом по исследованию считалось посещение к моменту завершения курса лечения, продолжительность которого составила 30 дней, когда исследователем осуществлялась комплексная оценка неврологического статуса, дополненная проведением контрольного ЭНМГ-

исследования. Сравнительный анализ полученных результатов в терапевтических группах проводили до и после лечения.

После курса нейрометаболической терапии для детей с сохраняющимися двигательными нарушениями в нижних конечностях, связанных с ВП, был предложен разработанный способ восстановительного лечения, основанный на технологии виртуальной реальности (VR) с полным погружением в трёхмерное пространство (иммерсивная VR). Дизайн выполнен как интервенционное нерандомизированное контролируемое исследование. Всего участвовало 20 человек, из них 10 детей — основная группа и 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 и регистрация субклинической эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме; снижение остроты зрения, слуха; наличие любых нарушений, затрудняющих взаимодействию 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 VR.

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 исходным клиническим показателям.

Пациентам основной группы проводили лечение с помощью разработанного способа физической реабилитации, основанного на виртуальной технологии. Во время сеанса ребёнок погружался в трёхмерное пространство с использованием шлема VR и ему предлагались игровые сценарии, стимулирующие повседневные дела с выполнением действий из привычной жизни, направленных на совершение движений конечностями в разных плоскостях и осях, которые имеют развлекательный характер с соревновательным компонентом. Важный критерий выбора видеоигр — наличие психологически безопасной виртуальной среды без возрастных ограничений. Для погружения в искусственную среду в качестве базовой комплектации применяли аппаратно-программное оборудование, включающее следующие составляющие: шлем VR (HTC Vive Pro, Китай);

трекеры, отслеживающие движения; ноутбук для запуска приложений VR и наблюдения за действиями пациента в условиях виртуального пространства; поддерживающий пояс (Bazmed, Россия) для контроля за участником с целью предотвращения падения. Реабилитационный курс состоял из 6-ти сеансов, которые проводили по одному сеансу в день с интервалом через день. Продолжительность одного занятия составляла 20–30 минут.

Контрольным визитом считалось посещение через 15 дней после завершения реабилитационной терапии. Основным исход исследования определяли с помощью комплексной оценки неврологического статуса, дополненной шкалами MRCS, NIS-LL, Берга и тестами «Функциональная категория ходьбы», «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 нежелательных явлений посредством опросника «Симуляторные расстройства».

Всего за шесть этапов исследования обработано и проанализировано 19 086 единиц информации (Таблица 1).

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с помощью компьютерных программ Jamovi (версия 2.3.18) и MedCalc (версия 20.113). Поскольку большая часть переменных не имели нормального распределения, а также учитывая особенности некоторых шкал измерения и малочисленность отдельных исследуемых выборок, использовали методы непараметрического анализа. Описание количественных признаков представляли в виде медианы (Me) и границ межквартильного интервала ( $Q1 \div Q3$ ). Качественные показатели описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах). 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). При определении взаимосвязи между количественными переменными использовали непараметрические коэффициенты корреляции Спирмена ( $\rho$ ) и Кенделла ( $\tau$ ). Тесноту связи оценивали с помощью шкалы Чеддока. Для оценки информативности лабораторных тестов рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), диагностическую эффективность (ДЭ), прогностическую ценность положительного и

отрицательного результатов. С целью объективной оценки диагностической эффективности лабораторных показателей использовали метод ROC-анализа (Receiver operating characteristic) с построением графического изображения (ROC-кривой) и определением площади под кривой (Area Under Curve – AUC).

Таблица 1 – План сбора материала и объём исследований

| Источники информации   | Период, гг. | Кол-во ед. информации |
|--|-------------|-----------------------|
| Научные и реферативные журналы, диссертации, авторефераты, монографии, клинические рекомендации, руководства и стандарты, справочники, законодательные материалы | 2019–2023   | 395                   |
| Медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у)   | 2021–2023   | 3871                  |
| История развития ребёнка (форма № 112/у)   | 2021–2023   | 131                   |
| Результаты лабораторного исследования (генотипирование однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене <i>CEP72</i> )   | 2021–2022   | 199                   |
| Результаты лабораторного исследования (цитокины плазмы крови и ликвора)  | 2021–2023   | 5454                  |
| Результаты лабораторного исследования (биохимические показатели крови)   | 2021–2023   | 2620                  |
| Результаты инструментального исследования (электронейромиография)  | 2021–2023   | 6396                  |
| Индивидуальные карты оценки способа реабилитации   | 2022–2023   | 20                    |
| <b>ИТОГО</b>   |             | <b>19 086</b>         |

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы данные 200 детей с впервые установленным ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ALL-MB 2015. На фоне химиотерапии ВП регистрировалась у 81,0% пациента. В большинстве случаев (87,6%) нейротоксическое расстройство дебютировало в период индукционного этапа на 16-й (11÷21) день химиотерапевтического лечения. Частота развития первого эпизода превалировала во время первого и второго лечебных циклов: у 45,7% и 30,3% пациентов соответственно, у 12,0% детей — на третьем, у 9,2% — на четвёртом и у 2,8% — на пятом цикле химиотерапии. В 10,5% случаев первые признаки ВП развивались во время консолидации на 91-й (56÷98) день и у трёх

человек (1,9%) впервые симптомы ВП возникли на поддерживающем этапе лечения.

При оценке общей клинической картины ВП у детей изучаемой группы отмечено наличие сенсорных, моторных и вегетативных нарушений. Сведения, представленные в таблице 2, демонстрируют преобладание полиневропатии с сочетанием симптомов, что зарегистрировано у 61,1% больных. При этом в большинстве случаев (79,8%) отмечалась двойная комбинация клинических проявлений, а 20,2% пациентов имели комплекс сенсорной, моторной и вегетативной дисфункций. Изолированные неврологические нарушения выявлены у 38,9% детей.

Таблица 2 – 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 определения клинического фенотипа ВП проведена углублённая оценка клинико-электрофизиологических данных у 106 детей проспективной группы. Клиническая картина первого эпизода характеризовалась разнообразием неврологических расстройств. Частота развития моторных и сенсорных симптомов регистрировалась в равной степени у большинства пациентов и составила 70,7% по каждой категории неврологических нарушений, а вегетативные проявления возникали у 39,6% человек.

Полученные сведения о степени токсичности по шкале «Общие критерии терминологии нежелательных явлений» Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) свидетельствовали о превалировании полиневропатии, соответствующей 2-й степени токсичности у

66,0% детей, у каждого третьего ребёнка (30,2%) развивалась полиневропатия 3-й степени, нейротоксичность 1-й степени отмечалась лишь у 3,8% пациентов.

Со стороны чувствительной сферы в большинстве случаев регистрировалась боль у 90,6% детей, из них у 77,9% пациентов она появлялась в одной области и у 22,1% — в нескольких зонах. Распространёнными участками локализации стали нижние конечности (n=50) и челюсти (n=31). При оценке степени интенсивности боли по методике «Лицевая шкала боли» нестерпимая/сильная и боль средней/умеренной интенсивности встречалась примерно одинаково у 45,6% и 50,0% детей соответственно. В 76,5% случаев возникала необходимость купирования болевого синдрома, при этом большинство пациентов (69,2%) получали ненаркотические анальгетики, а каждому третьему ребёнку (30,8%) назначали наркотические препараты. Дополнительно следует отметить возникновение парестезий у половины больных из числа детей с сенсорными нарушениями (54,6%), которые преимущественно возникали в нижних конечностях.

Одним из частых симптомов ВП были двигательные нарушения, проявляющиеся слабостью в конечностях у 70,7% человек, что привело к нарушению походки у 66,7% детей, треть больных (34,7%) испытывали трудности при подъеме и спуске по лестнице, каждый пятый ребёнок (20,0%) не мог стоять с опорой на ноги и самостоятельно ходить, а у 8,0% пациентов отмечалось нарушение мелкой моторики.

Жалобы, связанные с вегетативной дисфункцией, возникали у 39,6% человек и характеризовались гастроинтестинальными симптомами в виде запоров (88,1%) и болей в животе (61,9%). Следующим значимым проявлением были вегетативные нарушения в конечностях у 80,8% детей, которые сопровождались снижением кожной температуры стоп, кистей (59,5%) и гипергидрозом в дистальных отделах конечностей (21,4%). В отдельных случаях (11,9%) наблюдались тазовые расстройства в виде нарушения мочеиспускания.

В целом в исследуемой группе пациентов превалировала клиника, связанная с поражением нижних конечностей у 82,1% из общего числа детей (n=106). При объективной оценке в большинстве случаев (85,0%) наблюдалось снижение силы в дистальных группах мышц, что привело к нарушению диапазона движений голеностопных суставов при тыльном сгибании стоп у 74,7% больных. В основном регистрировались умеренные парезы (44,8%), лёгкие и скрытые парезы встречались у каждого четвертого 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 медиана общего балла в исследуемой группе пациентов составила 10,0 (6,0÷12,25) баллов. При этом минимальный балл соответствовал 2 баллам, а максимальный достигал 38,5 балла.

Подтверждением полиневропатии в группе детей с поражением конечностей явились отклонения на ЭНМГ. Снижение амплитуды М-ответа наблюдалось у всех больных. В 85,0% случаев при исследовании малоберцовых нервов и в 15,0% при оценке большеберцовых нервов. Амплитуда ПД S-ответа была снижена у 17,2% детей при изучении поверхностных малоберцовых нервов и икроножных нервов. Замедление скорости распространения возбуждения на дистальном отрезке было зафиксировано у 18,4% пациентов при оценке икроножных, поверхностных малоберцовых, глубоких малоберцовых и большеберцовых нервов. Таким образом, в изучаемой группе детей по результатам проведенного ЭНМГ-исследования в основном регистрировалась моторная аксональная невропатия малоберцовых нервов.

При катамнестическом наблюдении детей проспективной группы отмечено, что все пациенты продолжали получать химиотерапию, включая винкристин. За период мониторинга у 62,2% человек симптомы ВП на фоне лечения рецидивировали. Исходя из числа детей с повторяющимися событиями, ранжирование пациентов по количеству эпизодов ВП было следующим: два — 66,7%; три — 15,2%; четыре — 10,6%; пять — 3,0%; шесть — 1,5% и семь — 3,0%. При этом у половины больных (57,6%) возникали сенсорные расстройства, у 33,3% развивались эпизоды моторных нарушений и у 6 детей (9,1%) — симптомы вегетативной дисфункции. В большинстве случаев рецидивы манифестировали на консолидирующей терапии. На поддерживающем этапе лечения наблюдалось уменьшение числа пациентов с повторяющимися эпизодами.

В целом клинические проявления ВП были обратимыми у 91,5% пациентов. В структуре исходов у 8,5% детей отмечались последствия, связанные с двигательным дефицитом. При этом обращало на себя внимание наличие

высокого балла по шкале NIS-LL в дебюте необратимого события и медленная положительная динамика со снижением общего балла за период наблюдения. Причём у 2-х детей к завершению химиотерапии общий балл сохранялся высоким. Два ребёнка выбыли из исследования в связи с летальным исходом, связанным с прогрессированием ОЛЛ, продолжительность их мониторинга составила 261 день (9 мес.) и 364 дня (12 мес.) соответственно, на протяжении которого общий балл по шкале NIS-LL регистрировался в пределах высоких значений.

В процессе наблюдения у больных с ВП были проанализированы показатели ЭНМГ в зависимости от длительности химиотерапии. Контрольные точки проведения исследования: консолидирующий этап (n=52) — 85-й день, поддерживающая терапия (n=38) — 420-й день и окончание лечения (n=23) — 728-й день. Необходимо отметить, что на всех этапах специфического лечения выявлено снижение амплитуды М-ответа при стимуляции точек проекции малоберцовых нервов. При сравнительном анализе результатов в зависимости от продолжительности химиотерапии отмечена тенденция к увеличению показателей без статистически значимых отличий. По остальным параметрам отклонений от нормативных значений не установлено.

При изучении факторов риска мы провели оценку взаимосвязи генетического варианта rs924607 в гене *CEP72* с развитием ВП у 199 детей с ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ALL-MB 2015. Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов показали, что частота встречаемости минорной аллели (аллели риска, Т) составила 42,2% (168/398), основной аллели (С) — 57,8% (230/398). Распределение детей в зависимости от генотипа было следующим: ТТ — 19,1% (n=38); СТ — 46,2% (n=92) и СС — 34,7% (n=69).

Нами отмечено, что у пациентов с ВП наиболее часто определялась минорная аллель (Т) — 87,5%. У детей без полиневропатии основная аллель (С) выявлялась чаще (23,9%) относительно тех пациентов, которые имели в этой группе аллель риска (12,5%). С целью уточнения взаимосвязи между изучаемым однонуклеотидным полиморфизмом в гене *CEP72* и вероятностью поражения периферической нервной системы нами проведён расчёт отношения шансов. Установлено, что носительство аллели (Т) статистически значимо связано с развитием ВП и увеличивает шанс её манифестации в 2,20 раза (95% ДИ 1,27 –

3,81;  $p=0,004$ ). Следовательно, наличие у пациента минорной аллели (Т) является неблагоприятным фактором в отношении развития ВП (Рисунок 2А).

В дальнейшем для подтверждения того, что генетический вариант rs924607 в гене *CEP72* сопряжён с развитием ВП, проведён анализ генотипов пациентов и нами установлена статистически значимая связь между генотипами и фактом развития ВП ( $p=0,011$ ). При этом среди тех, кто имел генотип СС, доля пациентов без признаков ВП была статистически значимо выше и составила 30,4% относительно пациентов с генотипами СТ и ТТ (14,1% и 10,5% соответственно). Таким образом, показано, что наличие у ребёнка генотипа СС ассоциируется с низкой частотой развития ВП по сравнению с детьми, имеющими генотипы СТ и ТТ (Рисунок 2Б).

Поскольку пациенты с генотипом ТТ по частоте развития ВП практически не отличались от детей с генотипом СТ, мы объединили их в одну группу. При этом установлено, что среди больных с ВП частота встречаемости тех, кто имел аллель риска в гомо- или гетерозиготном состоянии составила 70,2% и была статистически значимо выше ( $p=0,004$ ) при сравнении с группой детей без ВП (Рисунок 2В). Отношение шансов развития ВП в объединенной группе составило 2,91 (95%ДИ 1,41 – 5,99).

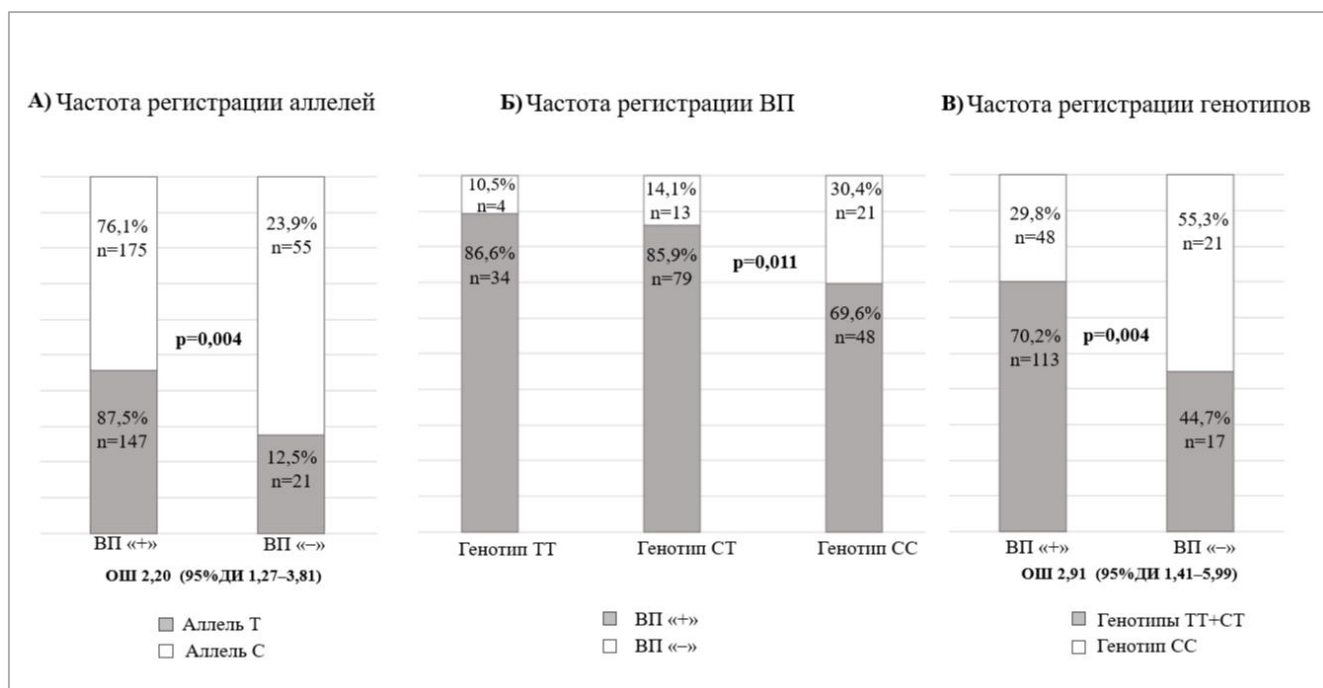


Рисунок 2 – Распределение частоты регистрации аллелей, генотипов среди исследуемых детей в зависимости от развития ВП и шансы её манифестации в соответствии с генетическими вариантами rs924607 в гене *CEP72*

Таким образом, у пациентов, имеющих генетический вариант rs924607 в гене *CEP72* в гомозиготном или гетерозиготном состоянии (генотип ТТ или СТ соответственно), шанс развития ВП практически в 3 раза выше, чем у детей с генотипом СС. Возможно, не только гомозиготное, но гетерозиготное носительство аллели (Т) может вызывать снижение уровня экспрессии мРНК и центросомного белка 72 в нейронах, повышая их чувствительность к винкристину.

В целом результаты нашего исследования демонстрируют, что носительство минорной аллели 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 групп пациентов с высоким риском поражения периферической нервной системы при лечении винкристином. Поэтому мы определили основные показатели клинической информативности изучаемого лабораторного теста. 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, установленные показатели позволяют рассматривать лабораторный тест, направленный на идентификацию генетического маркера, приемлемым для выявления детей, имеющих предрасположенность к ВП при лечении ОЛЛ, и рекомендуемым для клинической практики.

На следующем этапе нашего исследования проанализировано 45 цитокиновых показателей плазмы крови и ликвора из числа интерлейкинов, хемокинов и факторов роста на всех этапах противоопухолевого лечения у детей с ОЛЛ в двух сформированных подгруппах в зависимости от развития ВП: подгруппа основная (n=15) — пациенты с ВП и подгруппа сравнения (n=12) — пациенты без ВП.

При оценке интерлейкинов (IL) плазмы крови (до назначения химиотерапии) установлена склонность к повышению первичной концентрации 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 подгруппы сравнения, поэтому мы рассматриваем его в качестве претендента на роль предиктора ВП.

При исследовании ИЛ в динамике на индукционном этапе (36-й день химиотерапии) выявлено повышение концентрации ИЛ разнонаправленного действия, причём у детей, не имеющих клинических признаков ВП, отмечалось статистически значимое увеличение как провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17), так и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-22, ИЛ-27). В группе пациентов с ВП прослеживалась тенденция к повышению ИЛ без статистически значимых отличий при сравнении с первичным уровнем.

С целью уточнения взаимосвязей между ИЛ проведён корреляционный анализ между показателями, которые определяли на 36-й день химиотерапии в обеих подгруппах. При оценке полученных результатов нами установлены высокие и средние прямые статистически значимые корреляции между ИЛ, что свидетельствует о их тесной взаимосвязи. Причём у детей без ВП наблюдалось преобладание значимых корреляций между про- и противовоспалительными ИЛ в отличие от пациентов с ВП.

При сравнительном анализе концентрации хемокинов плазмы крови существенных различий между изучаемыми параметрами в исследуемых подгруппах выявлено не было. Однако прослеживалась тенденция к повышению содержания хемокинов из числа ключевых цитокинов, инициирующих и усугубляющих воспаление, моноцитарного хемотаксического белка (CCL2/MCP-1) и интерлейкина 8 (CXCL8/IL-8) при завершении индукционного этапа лечения у больных основной подгруппы ( $p=0,063$  и  $p=0,075$  соответственно). Одновременно с этим статистически значимые отличия отмечены при сравнении уровня цитокинов в ликворе (Рисунок 3). Так, у детей с ВП после окончания индукции (36-й день химиотерапии) установлено повышение индуцибельного белка 10 (CXCL10/IP-10) в 3,7 раза и фактора стромальных клеток (CXCL12/SDF-1 $\alpha$ ) в 1,4 раза ( $p=0,005$  и  $p=0,054$  соответственно). Дополнительно у пациентов этой подгруппы в ликворе выявлено повышение в 3 раза фактора ингибирования лейкозных клеток (LIF) в отличие от детей подгруппы сравнения ( $p=0,051$ ).

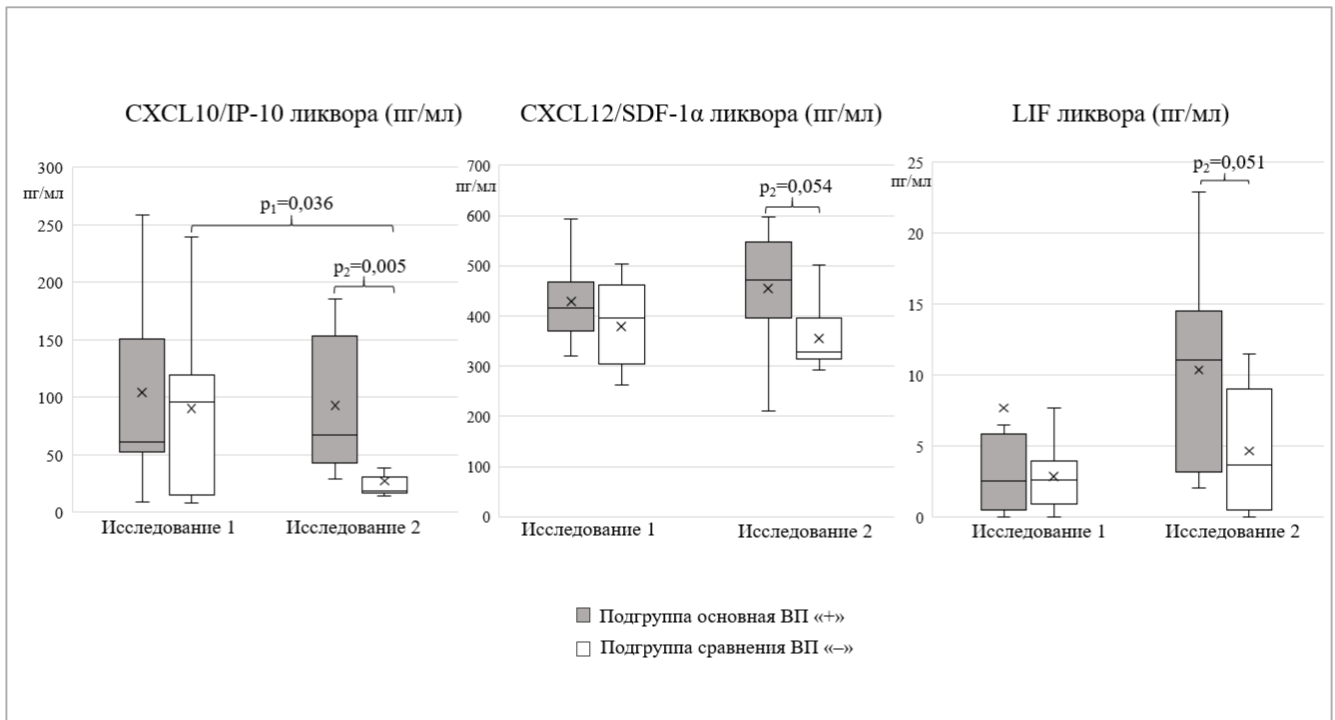


Рисунок 3 – Сравнительный анализ уровня цитокинов ликвора у детей в зависимости от развития ВП первичного уровня (исследование 1) и при завершении индукционного этапа химиотерапии (исследование 2). P<sub>1</sub> – при сравнении показателей в подгруппе ВП «-» исследование 1 и 2; p<sub>2</sub> – при сравнении показателей в подгруппах ВП «+» и ВП «-» исследование 2

Поскольку в регуляции различных клеточных процессов важные функции выполняют факторы роста, поэтому представляют интерес результаты, полученные нами при оценке 11 факторов роста в плазме крови у детей с ОЛЛ на всех этапах химиотерапии. Установлено, что в группе детей с дебютом ВП во время первого лечебного цикла винкристина изначально концентрация фактора роста нервов (NGF-β) была ниже и составила 22,7 (10,9÷22,7) пг/мл в отличие от пациентов с развитием полиневропатии в другие периоды химиотерапии (p=0,045). Следовательно, дефицит этого нейротрофина является неблагоприятным прогностическим фактором ранней манифестации ВП. При сравнительном анализе показателей в динамике у детей с ОЛЛ выявлена общая закономерность, свидетельствующая о нарастании практически всех факторов роста за период наблюдения. Однако, рассмотрев особенности реакции ростовых факторов в исследуемых подгруппах в зависимости от развития ВП, отмечено, что у детей без ВП при завершении индукционного этапа (36-й день химиотерапии) значительно повышался в 1,8 раза нейротрофический фактор мозга (BDNF) в сравнении с его первичным уровнем (p=0,043), в отличие от пациентов с

ВП, у которых этот показатель увеличивался позднее, на этапе консолидации. Другая особенность была связана с васкулоэндотелиальным фактором роста А (VEGF-A), концентрация которого повысилась в 4 раза на консолидирующем этапе химиотерапии среди детей без ВП (Рисунок 4).

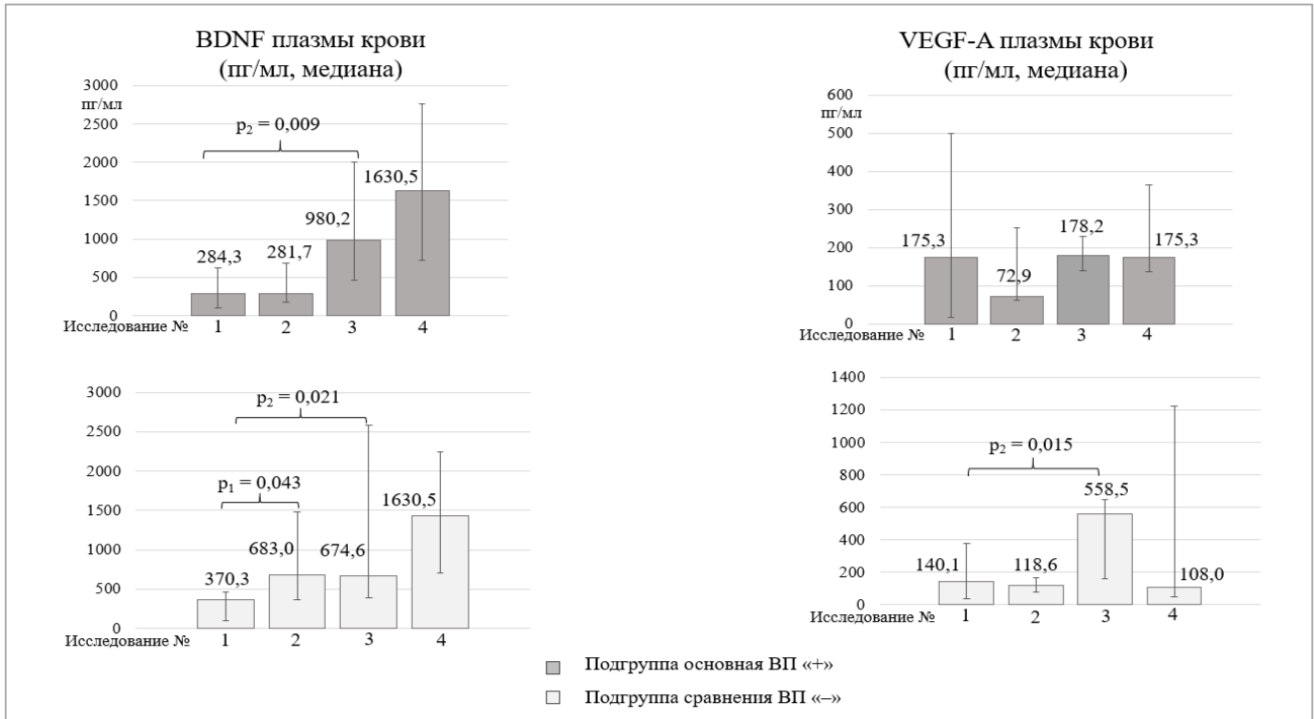


Рисунок 4 – Сравнительный анализ уровня факторов роста в плазме крови у детей в зависимости от развития ВП.  $P_1$  – при сравнении показателей в подгруппах исследование 1 и 2;  $p_2$  – при сравнении показателей в подгруппах исследование 1 и 3

При сравнительном анализе параметров в зависимости от формирования ВП на разных этапах химиотерапии отмечено, что при исследовании 2 (36-й день химиотерапии) показатели в подгруппах статистически значимо не отличались. Однако на консолидирующем этапе лечения (85-й день химиотерапии) у пациентов с ВП регистрировалось статистически значимое снижение уровня VEGF-A в 3,1 раза ( $p=0,017$ ) и повышение фактора роста гепатоцитов (HGF) в 2 раза ( $p=0,029$ ) на поддерживающем этапе (420-й день химиотерапии), в отличие от детей без ВП.

Следующие 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 на этапе индукционной химиотерапии, количество которых доминировало у детей без ВП. Кроме того, у этой категории пациентов в отличие от больных с ВП на этапе консолидирующей терапии наблюдались заметные прямые корреляционные связи между васкулоэндотелиальным фактором роста VEGF-A и факторами с нейропротективным действием (NGF- $\beta$  и LIF).

На основании проведённой работы получены результаты, которые позволили не только подтвердить известные теории патогенеза, но и выделить новые патогенетические закономерности развития ВП у детей, основанные на изучении расширенного спектра цитокинов (Рисунок 5). С одной стороны, отмеченные нами нарушения соотношения между про- и противовоспалительными ИЛ в пользу маркеров воспаления плазмы крови, а также повышение в ликворе хемоаттрактантных цитокинов подтверждают теорию нейровоспаления. С другой стороны, снижение продукции факторов роста, участвующих в механизмах регенерации нервной ткани, а также дефект взаимодействия между нейротрофическими и васкулоэндотелиальными факторами роста характеризуют нарушение процесса нейропластичности, что может усугублять нейродегенерацию. Таким образом, выявленный дисбаланс цитокинов у детей с ВП доказывает расстройство правильной межклеточной кооперации, которая имеет важное значение для механизмов повреждения и восстановления нервной ткани.



Рисунок 5 – Патогенетическая модель развития ВП у детей с ОЛЛ



В целом полученные нами данные по изменению состава цитокинов у детей с ВП позволяют рассматривать их участие не только в патогенезе развития заболевания, но и дают основание представлять их в качестве потенциальных биологических маркеров нейротоксичности, которые могут стать инструментом для диагностики и прогнозирования полиневропатии, индуцированной винкристином. Поэтому нами проведён ROC-анализ для оценки диагностической эффективности отмеченных цитокинов. Для каждого значимого показателя математическим способом рассчитано «критическое» значение, которое отображает оптимальные диагностические характеристики теста (диагностическую чувствительность, ДЧ, и диагностическую специфичность, ДС). Необходимо подчеркнуть, что во всех случаях ДЧ и ДС составили более 70%. Соответственно, диагностическую значимость изучаемых параметров следует признать вполне убедительной. Кроме того, величины AUC находились в интервальном диапазоне, который характеризует достаточную точность тестов. В таблице 3 представлены характеристики, определяющие диагностическую информативность изучаемых цитокинов при ВП.

Таблица 3 – Диагностические характеристики цитокинов при ВП

| Показатель         | Источник | «Критическое» значение<br>пг/мл | ДЧ, % | ДС, % | AUC  | p      |
|--------------------|----------|---------------------------------|-------|-------|------|--------|
| IL-13              | Плазма   | >7,06                           | 75    | 100   | 0,89 | 0,001  |
| NGF-β              | Плазма   | ≤22,7                           | 88    | 71    | 0,81 | 0,011  |
| CXCL10<br>(IP-10)  | Ликвор   | >22,9                           | 100   | 75    | 0,92 | <0,001 |
| CXCL12<br>(SDF-1α) | Ликвор   | >349,0                          | 87    | 75    | 0,78 | 0,036  |
| VEGF-A             | Плазма   | ≤309,2                          | 100   | 88    | 0,97 | <0,001 |
| HGF                | Плазма   | >378,6                          | 89    | 83    | 0,84 | 0,014  |

Примечание: p – уровень статистической значимости модели.

В итоге, согласно полученным данным, нами разработан алгоритм диагностики и прогнозирования ВП у детей с ОЛЛ, который представлен в виде поэтапного лабораторного мониторинга с определением концентрации цитокинов плазмы крови и ликвора, достигающей «критического» уровня в случае развития ВП. С помощью алгоритма возможно выявление ВП на всех этапах химиотерапевтического лечения. Предикивную 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), оценку которых в

плазме крови следует проводить до назначения химиотерапии. Причём IL-13 претендует на роль маркера развития ВП, а NGF- $\beta$  является показателем, связанным с её манифестацией в ранние сроки, то есть во время первого лечебного цикла. При завершении индукционного этапа специфическими информативными параметрами при ВП являются CXCL10/IP-10 (ОР 3,55; 95%ДИ 1,49–8,43) и CXCL12/SDF-1 $\alpha$  (ОР 5,44; 95%ДИ 1,47–20,11) в ликворе. На консолидирующем этапе (85-й день химиотерапии) диагностическую ценность представляет VEGF-A плазмы крови (ОР 11,55; 95%ДИ 3,02–44,19). Во время поддерживающего этапа (420-й день лечения) целесообразно определение HGF плазмы крови (ОР 5,33; 95%ДИ 1,48–19,01). Дополнительно представленный алгоритм позволяет выявить детей, имеющих предрасположенность к развитию ВП, что достигается с помощью проведения генотипирования однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72*. Наличие генотипа CC характеризует низкий риск развития ВП, если идентифицируется генотип TT или СТ, что свидетельствует о высоком риске присоединения нейротоксического расстройства, то рекомендуется определение цитокиновых маркеров плазмы крови и ликвора по предложенному лабораторному мониторингу (Рисунок 6).

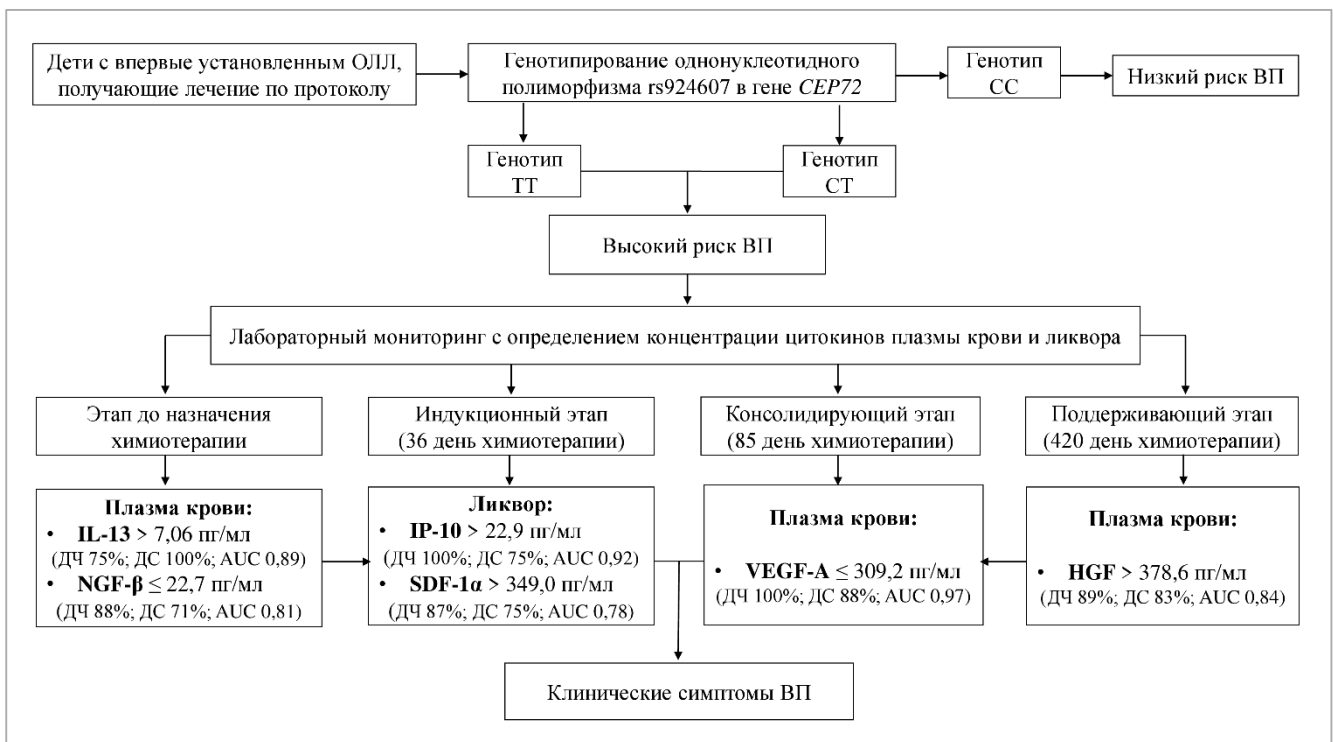


Рисунок 6 – Алгоритм диагностики и прогнозирования винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом

На следующем этапе с целью оценки результатов применения нейрометаболической терапии нами проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование с участием 98 детей с ВП. Все пациенты были разделены на три терапевтические группы с назначением следующих препаратов: группа 1 (n=31) — пиридоксин; группа 2 (n=36) — тиоктовая кислота; группа 3 (n=31) — инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота. Режим дозирования изучаемых препаратов определялся расчётом на кг массы тела ребёнка, продолжительность курса медикаментозной терапии составила 30 дней.

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

Оценка динамики субъективных симптомов показала, что к моменту завершения медикаментозной терапии болевой синдром регрессировал во всех терапевтических группах. Дополнительно у детей, 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 с 36,8% до 5,3% ( $p=0,031$ ) соответственно. При сравнении объективных показателей, оценивающих неврологический статус детей перед началом и после лечения, выявлено, что в каждой терапевтической группе статистически значимо увеличилась мышечная сила на 1 балл в дистальных отделах нижних конечностей по шкале MRCS. По шкале STACE было подтверждено статистически значимое снижение степени нейротоксичности во всех терапевтических группах. Общий балл по шкале NIS-LL на фоне лечения существенно снизился следующим образом: группа 1 — с 10 ( $6\div 12$ ) до 4 ( $2\div 8$ ),  $p=0,001$ ; группа 2 — с 10 ( $8\div 12$ ) до 6 ( $4\div 7$ ),  $p<0,001$ ; группа 3 — с 6 ( $6\div 12$ ) до 2 ( $2\div 6$ ),  $p<0,001$ . 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 ( $14 \div 25$ ) и 19 ( $13 \div 30$ ) дней соответственно. Среди пациентов, принимавших тиоктовую кислоту (группа 2), неврологические симптомы сохранялись в течение 28 ( $15 \div 45$ ) 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 у детей с ВП. Принимая во внимание данные, полученные в ходе сравнительного анализа назначаемых 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.

При мониторинге результатов ЭНМГ установлено, что после окончания курса нейрометаболической терапии во всех терапевтических группах сохранялось снижение амплитуды М-ответа при исследовании малоберцовых нервов. Результаты ЭНМГ, характеризующие отсутствие полного восстановления проводимости малоберцовых нервов после проведённого лечения, констатируют факт устойчивого поражения периферических нервов при ВП.

С целью оценки способа физической реабилитации, основанного на иммерсивной виртуальной реальности, среди детей с двигательными нарушениями в восстановительном периоде ВП 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. Исходно дети были сопоставимы по возрасту, полу и основным 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 способа реабилитации отмечалась положительная динамика по всем измерительным методикам. 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 с 13 ( $7\div 18$ ) до 11 ( $5\div 15$ ) баллов ( $p=0,003$ ).

При оценке мобильности пациентов особое внимание уделялось ходьбе и удержанию равновесия. Исходный балл по шкале равновесия Берга составил 45 ( $41\div 52$ ), что соотносится с пограничным пороговым значением, определяющим риск падения. После проведённого восстановительного курса балл значительно повысился до 50 ( $44\div 55$  баллов;  $p=0,017$ ). Мобильность детей на фоне лечения по тесту ФКХ с 4-й категории «независим при ходьбе по ровной поверхности» достигла категории, соответствующей полной независимости при перемещении. Дополнительно улучшение походки подтверждалось с помощью «Теста ходьбы с регистрацией времени», на основании которого статистически значимо увеличилась скорость передвижения с 0,80 ( $0,12\div 0,91$ ) до 0,90 ( $0,20\div 1,00$ ) м/с ( $p=0,008$ ). У детей контрольной группы при сравнении клинических показателей исходных и в динамике, полученных при оценке неврологического состояния через 2 недели, статистически значимых отличий не выявлено по всем параметрам (Рисунок 7).

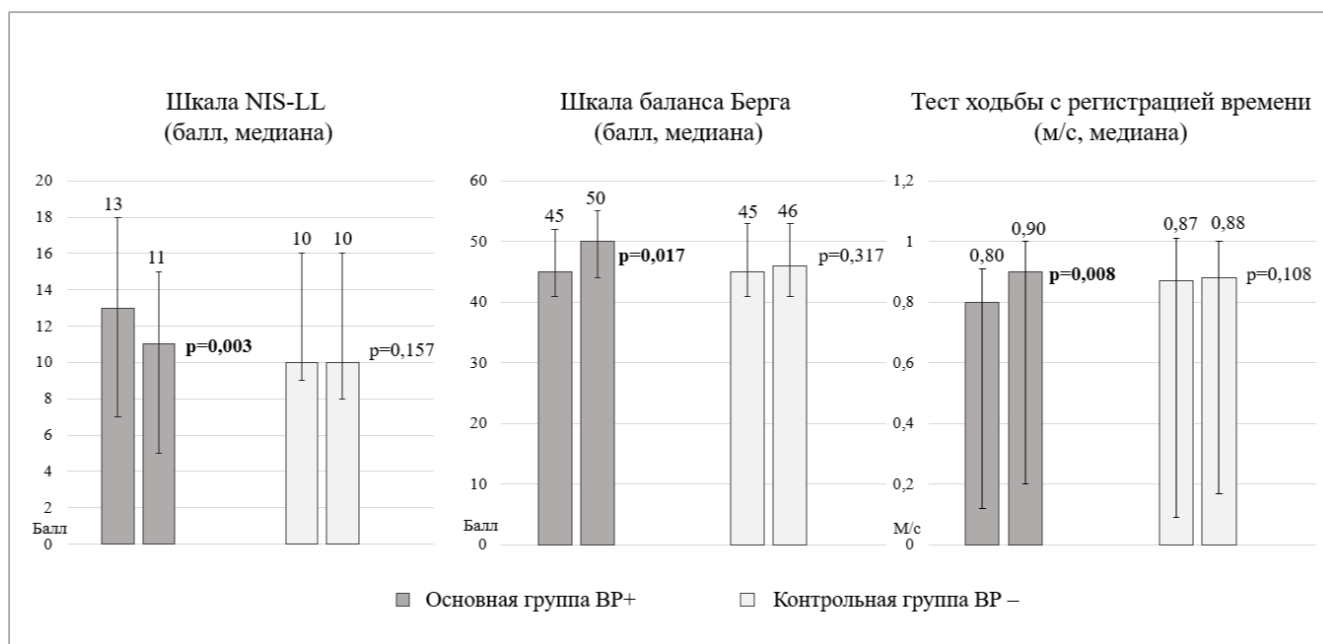


Рисунок 7 – Сравнительный анализ клинических объективных показателей пациентов на первичном и контрольном визитах в группах в зависимости от применения виртуальной реабилитации

Таким образом, новый подход в реализации реабилитационных мероприятий восстановительного периода ВП, основанный на иммерсивной виртуальной реальности, продемонстрировал обнадеживающие результаты в отношении улучшения клинических показателей двигательной активности, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного метода, дополняющего традиционное лечение ВП в педиатрической практике.

В целом проведённое исследование позволило установить клинко-патогенетические закономерности формирования и особенности течения винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, предложить новые способы диагностики и прогнозирования, основанные на выявленных потенциальных биологических маркерах винкристиновой нейротоксичности, получить результаты успешного применения комплексной сопроводительной терапии, включающей разработанный способ физической реабилитации. Внедрение представленных мероприятий в клиническую практику позволит повысить качество оказания медицинской помощи детям с онкогематологической патологией.

В соответствии с полученными результатами сформулированы выводы.

## 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 $\alpha$ ); снижением концентрации в плазме крови факторов роста, участвующих в нейротрофических (BDNF, NGF- $\beta$ , 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* имеют 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- $\beta$  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 $\alpha$  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

|        |   |
|--------|---|
| ВП     | – винкристиновая полиневропатия                                 |
| VR     | – виртуальная реальность  |
| ДИ     | – доверительный интервал  |
| ДС     | – диагностическая специфичность                                 |
| ДЧ     | – диагностическая чувствительность                              |
| ДЭ     | – диагностическая эффективность                                 |
| мРНК   | – матричная рибонуклеиновая кислота                             |
| ОЛЛ    | – острый лимфобластный лейкоз                                   |
| ОР     | – относительный риск  |
| ОШ     | – относительный шанс  |
| ПД     | – потенциал действия  |
| ФКХ    | – функциональная категория ходьбы                               |
| 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                |
| HGF    | – фактор роста гепатоцитов                                      |
| IL     | – интерлейкин   |
| IP     | – индуцибельный белок   |

|        |   |
|--------|---|
| LIF    | – фактор ингибирования лейкозных клеток |
| MCP    | – моноцитарный хемотаксический белок    |
| Me     | – медиана                               |
| MRC5   | – Medical Research Council Scale        |
| NGF    | – фактор роста нервов                   |
| NIS-LL | – Neuropathy Impairment Score-Low Limbs |
| ROC    | – Receiver operating characteristic     |
| SDF    | – фактор стромальных клеток             |
| VEGF   | – васкулоэндотелиальный фактор роста    |

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Корякина, О. В. Особенности течения полинейропатии у детей / **О. В. Корякина**, О. Н. Чистякова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 63-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Екатеринбург, 16-17 апреля 2008 г. / отв. ред. Л. А. Соколова. – Екатеринбург, 2008. – С. 251.
2. Полинейропатии / О. А. Львова, **О. В. Корякина**, В. В. Гусев, О. Н. Чистякова // Избранные лекции по неврологии детского возраста / О. П. Ковтун, О. А. Львова. – Екатеринбург, 2009. – С. 374–403.
3. Химио-индуцированная полинейропатия у детей с онкогематологической патологией / П. Г. Костромина, **О. В. Корякина**, О. П. Ковтун, Л. Г. Фечина. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических ВУЗов России «За качественное образование» : сборник статей, Екатеринбург, 10-12 апреля 2019 г. В 3 томах. Том 2 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2019. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 215–219. – Загл. с титул. экрана.
4. Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей. Обзор литературы / О. П. Ковтун, В. В. Базарный, **О. В. Корякина**, А. Н. Абдуллаев. – DOI 10.15690/pf.v17i1.2077 // **Педиатрическая фармакология.** – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 12–17.
5. Features of the chemokine profile of blood plasma by neurotoxic complications of acute lymphoblastic leukemia in children: preliminary report / **О.**

**Koryakina, V. Bazarnyi, L. Fechina, P. Kostromina, A. Maksimova.** – DOI 10.1051/bioconf/20202202003. – Text : electronic // BIO Web of Conferences. – 2020. – Vol. 22. – 6 с. – URL: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202202003>. – Date of publication: 06.07.2020. (Система цитирования WoS).

6. Вьюхина, Т. А. Клинический случай химио-индуцированной полиневропатии у ребёнка с острым лимфобластным лейкозом / Т. А. Вьюхина, Л. Ф. Исхакова, **О. В. Корякина.** – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 томах. Т. 2 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 67–72. – Загл. с титул. экрана.

7. Исследование цитокинового профиля ликвора при нейротоксических осложнениях химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей / В. В. Базарный, О. П. Ковтун, **О. В. Корякина,** Л. Г. Полушина, А. Ю. Максимова. – DOI 10.18097/PBMC20216704374 // **Биомедицинская химия.** – 2021. – Т. 67, № 4. – С. 374–377. (Система цитирования Scopus, WoS).

8. Клинические и электронейромиографические признаки химиоиндуцированной полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом / **О. В. Корякина,** О. П. Ковтун, А. У. Сабитов, Л. Г. Фечина, С. И. Михайловская, А. В. Репакова. – DOI 10.17816/PED12315-23 // **Педиатр.** – 2021. – Т. 12, № 3. – С. 15–23.

9. Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей: синдром задней обратимой энцефалопатии / **О. В. Корякина,** О. П. Ковтун, Л. Г. Фечина, И. С. Терещенко, Р. С. Воложанин. – DOI 10.52420/2071-5943-2021-20-5-50-56 // **Уральский медицинский журнал.** – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 50–56.

10. Особенности цитокинового профиля ликвора химиоиндуцированной полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом / В. В. Базарный, О. П. Ковтун, **О. В. Корякина,** Л. Г. Полушина, А. Ю. Максимова, Л. Г. Фечина // Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021) : сборник тезисов, Москва, 19–21 октября 2021 года. – Москва : У Никитских ворот, 2021. – С. 105–106.

11. Изучение возможности реабилитации с помощью виртуальной реальности у ребенка с неврологическим осложнением, возникшем на фоне химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе / **О. В. Корякина,** Е. Ю.

Москвина, О. П. Ковтун, А. В. Казаева, А. А. Сафронов. – DOI 10.17116/jnevro202212209285 // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2022. – Т. 122, № 9-2. – С. 85–89. (Система цитирования Scopus).

12. Иммунологические маркёры химиоиндуцированной нейротоксичности при гемобластозах у детей / В. В. Базарный, О. П. Ковтун, **О. В. Корякина**, Л. Г. Фечина, Л. Г. Полушина, А. Ю. Максимова, М. А. Копенкин. – DOI 10.25557/2310-0435.2022.03.67-68 // **Патогенез.** – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 67–68.

13. Клинико-диагностическое значение цитокинового профиля в плазме крови и ликворе у детей с острым лимфобластным лейкозом при формировании винкристин-индуцированной периферической полиневропатии / О. П. Ковтун, **О. В. Корякина**, В. В. Базарный, Л. Г. Фечина. – DOI 10.24110/0031-403X-2022-101-3-134-142 // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2022. – Т. 101, № 3. – С. 134–142. (Система цитирования Scopus).

14. Ковтун, О. П. Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии / О. П. Ковтун, В. В. Базарный, **О. В. Корякина**. – DOI 10.15690/vgramn2007 // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 208–213. (Система цитирования Scopus, WoS).

15. Регуляторы ангиогенеза при химиоиндуцированной периферической полинейропатии / В. В. Базарный, О. П. Ковтун, **О. В. Корякина**, М. А. Копенкин, Л. Г. Фечина. – DOI 10.18786/2072-0505-2022-50-038 // **Альманах клинической медицины.** – 2022. – Т. 50, № 5. – С. 295–303.

16. Судороги, ассоциированные с химиотерапией у ребенка с острым лимфобластным лейкозом. Клинический случай / А. А. Селиванов, Д. А. Султанова, Е. А. Шикина, А. Е. Козленко, **О. В. Корякина**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 2103–2108. – Загл. с титул. экрана.

17. The Study of the Cerebrospinal Fluid Cytokine Profile in Children with Acute Lymphocytic Leukemia and Neurotoxic Side Effects of Chemotherapy / V. V. Bazarnyi, O. P. Kovtun, **O. V. Koryakina**, L. G. Polushina, A. Yu. Maksimova. – DOI 10.1134/S1990750822010036 // **Biochemistry (Moscow), Supplement Series B:**

**Biomedical Chemistry. – 2022. – Vol. 16, No. 1. – P. 74–77.** (Система цитирования Scopus, WoS).

18. Винкристиновая полиневропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: клинико-инструментальная характеристика, поиск новых решений / **О. В. Корякина**, О. П. Ковтун, С. И. Михайловская, А. В. Резайкин, И. А. Лебедев, Е. В. Захарчук. – DOI 10.33667/2078-5631-2023-14-22-26 // **Медицинский алфавит. – 2023. – № 14. – С. 22–26.**

19. Винкристиновая полинейропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: взаимосвязь с генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72* / **О. В. Корякина**, О. П. Ковтун, Г. А. Цаур, Е. В. Цыганко, Л. Г. Фечина, В. В. Базарный. – DOI 10.18786/2072-0505-2023-51-016 // **Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51, № 3. – С. 163–170.** (Система цитирования Scopus).

20. Значение интерлейкинов и хемокинов в развитии винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом / О. П. Ковтун, **О. В. Корякина**, В. В. Базарный, А. В. Резайкин. – DOI 10.17816/pmj40549-60 // **Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 49–60.** (Система цитирования Scopus).

21. Корякина, О. В. Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей при остром лимфобластном лейкозе / **О. В. Корякина**, Д. С. Черепанова. – DOI 10.32000/2072-1757-2023-4-139-142 // **Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 139–142.**

22. Поиск потенциальных биологических маркеров при винкристиновой полиневропатии у детей / **О. В. Корякина**, О. П. Ковтун, В. В. Базарный, Л. Г. Фечина, Л. Г. Полушина, М. А. Копенкин // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 2, прил. 1. – С. 111.** (Система цитирования Scopus).

23. Результаты оценки нейрометаболической и реабилитационной терапии винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом / **О. В. Корякина**, О. П. Ковтун, Л. Г. Фечина, В. В. Базарный, А. В. Резайкин. – DOI 10.52420/2071-5943-2023-22-6-124-135 // **Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 124–135.**

24. Роль нейротрофических факторов роста при винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом / **О. В. Корякина**, О. П. Ковтун, В. В. Базарный, Л. Г. Фечина. – DOI 10.33920/med-01-2402-12 // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 261–270.**

### Список патентов

1. Патент № 2787920 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/542, G01N 33/574. Способ диагностики химиоиндуцированной периферической полиневропатии : № 2022116059 : заявл. 14.06.2022 // Изобретения. Полезные модели : официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). – 2023. – № 2. – URL: [https://www1.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2023/01/20/INDEX\\_RU.HTM](https://www1.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2023/01/20/INDEX_RU.HTM). – Дата публикации: 13.01.2023 / Ковтун О.П., **Корякина О.В.**, Базарный В.В.

2. Патент № 2787920 Российская Федерация, МПК G08C 17/02, G06K 7/00. Способ реабилитации детей с неврологическими осложнениями, связанными с химиотерапией при остром лимфобластном лейкозе : № 2022122048 : заявл. 12.08.2022 // Изобретения. Полезные модели : официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). – 2023. – № 4. – URL: [https://www1.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2023/02/10/INDEX\\_RU.HTM](https://www1.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2023/02/10/INDEX_RU.HTM). – Дата публикации: 30.01.2023 / **Корякина О.В.**, Москвина Е.Ю., Ковтун О.П., Фечина Л.Г., Казаева А.В.

3. Заявка на изобретение № 2023115384/14 (032745) от 09.06.2023 г. «Способ оценки риска развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом» / Ковтун О.П., **Корякина О.В.**, Цаур Г.А., Фечина Л.Г., Пермикин Ж.В.

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.03  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 13.03.2024 г.

Подписано в печать 13.03.2024 г.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.