На правах рукописи

ТАМБИЕВА ХАВА КАРИМ-СУЛТАНОВНА

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ессентуки,
2026

Работа выполнена на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и кафедре онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель
Карпов Сергей Михайлович, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.
Научный консультант
Койчуев Арсен Аскерович, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:
Курушина Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград);
Камчатнов Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва).
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Ульяновск).

Защита диссертации состоится _____ _____ 2026 г. в ___ часов на заседании объединённого Диссертационного совета Д 999.237.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр ФМБА России» по адресу: 357501, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр ФМБА России» (357501, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30) и на сайте http://www.skfmba.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 999.237.02,
кандидат медицинских наук, доцент Е.Н. Чалая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием у женщин и занимает второе место среди причин смерти от рака у женщин [Новикова В. А. 2015; Chris Woolston 2015; Tarus A., Cornetta K., Morogo D., Nyongesa J., Elias H., Boit J.M. 2022; Meng X., Chang X., Qin P., Li Y, Guo Y., 2023].

Согласно статистике Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) за 2020 год, из 2 366 289 случаев онкологических заболеваний в РФ 606 138 приходится на РМЖ (что составляет более 25,5%). В структуре смертности женского населения РМЖ находится на первом месте, составляя 16,2% [Белоус Д. А., Гаптракипов М. Э., Чуприна Л. А. 2022]. В мировой статистике встречаемость РМЖ составляет 2 261 419 случаев из 9 227 484 на 2020 год (24,5%) [Bhandari A., Htay Z.W., Parvin R., Murakami M., Abe S.K., 2024; Jang M.K., Park S., Raszewski R. et al., 2024; Xiong Xin, Zheng L.W. et al., 2025].

В настоящее время наблюдается увеличение доли женщин моложе 40 лет по отношению ко всему массиву больных РМЖ. К сожалению, допускаются ошибки в диагностике и лечении РМЖ у пациенток молодого возраста [Аблицова Н.В., 2015]. Данные литературы показали, что прошлые и текущие исследования имеют огромное значение для улучшения клинического исхода при РМЖ [Новикова В. А., 2015; Аблицова Н.В., 2015; Xie M., 2015]. Технологические достижения, особенно те, которые интегрированы с искусственным интеллектом, значительно повысили точность обнаружения и диагностики РМЖ [Xiong X, Zheng L.W., Ding Y. et al., 2025]. Это объясняется прогрессом, достигнутым в области скрининга, диагностики и терапевтических стратегий, связанных с лечением РМЖ. Тем не менее, неблагоприятный прогноз при РМЖ, лекарственная устойчивость, позднее обращение — все это создает серьезные проблемы для сдерживания заболевания.

Проведение химиотерапии (ХТ) у женщин с РМЖ является важным лечебным мероприятием. Тем не менее данный вид терапии нередко приводит к

осложнениям, среди которых патология нервной системы является приоритетной. В ряде работ указывается, что использование ХТ на современном этапе при лечении РМЖ у женщин приводит к формированию неврологических осложнений в виде когнитивных нарушений и нарушений процессов адаптации [Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В. и др., 2021; Chen X. 2013; Bennedsgaard K., Ventzel L., 2020; Axenie C., Kurz D., 2020]. Оценка тяжести формирующейся патологии нервной системы в зависимости от количества курсов проводимой ХТ является важным составляющим звеном в объективизации данных нарушений, что позволяет проводить раннюю неврологическую коррекцию. Данные обстоятельства диктуют выработку стратегии оценки формирующихся неврологических осложнений, цель которой - их раннее предотвращение.

Степень разработанности темы исследования. За последние два десятилетия накоплены доказательства когнитивного дефицита, который в основном связывают с нейротоксическими эффектами ХТ. Тем не менее, наблюдения за нарушениями когнитивного функционирования ставят под сомнение исключительную роль ХТ в причинно-следственной связи этого дефицита. Просматриваются расхождения между нейропсихологическим дефицитом и часто драматическими субъективными когнитивными жалобами, а также отсутствие связи между ними в большинстве исследований [Hermelink K., 2015]. Проведенные позднее исследования с оценкой когнитивного тестирования у больных с РМЖ, получавших неоадъювантную ХТ, показали корреляционную зависимость в исследуемой группе, где были получены значительно более низкие баллы по шкале усталости для моторных и когнитивных функций [Zhou W., Tian W., Xia J., Li Y., Li X., Yao T., Bi J., Zhu Z., 2022].

Все это послужило мотивацией для проведения настоящей работы и изучения аспектов неврологических осложнений при влиянии проводимой химиотерапии у женщин с РМЖ.

Цель исследования: улучшить диагностический поиск когнитивных, психоневрологических и адаптационных нарушений у больных с раком молочной железы с учетом проводимой химиотерапии.

Задачи исследования

1. Проанализировать субъективную и объективную неврологическую симптоматику у женщин с раком молочной железы после различного количества курсов проводимой ХТ.
2. Уточнить характер когнитивных нарушений у женщин с раком молочной железы после различного количества курсов проводимой ХТ.
3. Сопоставить уровень нейроспецифического основного белка миелина и состояние когнитивной сферы у женщин с раком молочной железы после различного количества курсов проводимой ХТ.
4. Оценить психоэмоциональные характеристики у женщин с раком молочной железы после различного количества курсов проводимой ХТ.
5. Исследовать состояние вегетативной нервной системы у женщин с раком молочной железы после различного количества курсов проводимой ХТ.

Научная новизна

Проведенное исследование позволило оценить скорость формирования когнитивных нарушений с учетом количества курсов ХТ; отмечено их нарастание, коррелирующее с количеством проведенных курсов ХТ. Впервые оценено влияние ХТ на процессы демиелинизации с учетом динамики концентрации основного белка миелина и сопоставлением с результатами когнитивных тестов; выявлена четкая отрицательная корреляция между количеством курсов химиотерапии и показателями теста MoCA (k= - 0,675; p<0,001), что свидетельствует о снижении когнитивных функций при увеличении числа курсов химиотерапии. Представлена психоневрологическая симптоматика в зависимости от количества проведенных курсов ХТ. Дана подробная объективная характеристика состояния вегетативной нервной системы с оценкой влияния ХТ на формирование вегетативного дисбаланса, выраженность которого увеличивались с ростом количества курсов проводимой ХТ по результатам тестирования на приборе УПФТ-1/30 «Психофизиолог».

Получена модель, которая объясняет наличие наблюдаемой дисперсии субъективного симптома «забывчивость» при проведении более 7 курсов

химиотерапии, где следует ожидать увеличение симптома «забывчивость» на 0,375, «снижение концентрации внимания» - на 0,296, «снижение памяти» на -0,296, что в целом указывает на усиление неврологических проявлений при увеличении количества проводимых курсов химиотерапии.

Применение прибора УПФТ-1/30 «Психофизиолог» позволило оценить объективные показатели когнитивных и вегетативных нарушений у женщин с РМЖ с разным количеством курсов проводимой химиотерапии.

Теоретическая значимость работы

Проведенное исследование позволило уточнить влияние проводимой ХТ у женщин с РМЖ на формирование когнитивных нарушений и процессов адаптации, что дает неоспоримую возможность провести раннюю профилактику и лечение когнитивных осложнений и вегетативных расстройств при данной патологии. Это позволяет целенаправленно исследовать неврологические изменения центральной нервной системы у женщин с РМЖ с оценкой времени формирования когнитивных нарушений и расстройств вегетативной нервной системы, предотвращая данные осложнения с учетом проводимых неврологических лечебных мероприятий с использованием препаратов, уменьшающих когнитивный дефицит, и улучшая процессы реабилитации пациентов.

Формирующиеся патологические изменения в виде когнитивной дисфункции, а также регуляция вегетативного обеспечения у женщин с РМЖ после проводимой ХТ позволяют выработать дополнительную лечебную тактику у таких пациентов. Наличие выявленных клинико-неврологических, в том числе когнитивных и вегетативных нарушений у женщин с РМЖ позволяет прогнозировать исход в зависимости от количества проведенных курсов ХТ.

Практическая значимость работы

Результаты исследования могут быть применены в практической работе врачей-неврологов, онкологов, а также в реабилитационной сфере при ведении женщин с раком молочной железы после курсов химиотерапии.

Методология и методы исследования

Методология, используемая в исследовании, является базой многолетних изысканий ученых, работы которых стали фундаментом по анализируемым направлениям в диагностике и оценке тяжести когнитивных нарушений после курсов неоадъювантной химиотерапии. Ранее эта тема не в полной мере была раскрыта с учетом современных возможностей тонкой диагностики, позволяющих проводить коррекцию когнитивных расстройств, в случаях отдаленных последствий нейротоксического воздействия химиотерапевтического лечения.

Иным подходом в исследовании становятся разделы, связанные с улучшением выявления когнитивных дисфункций, а также с процессами восстановления больных РМЖ после курсов ХТ. Были проанализированы труды, в которых рассматривались различные подходы к результатам оценки течения заболевания и осложнений РМЖ.

В период работы над диссертацией нами проводился анализ архивных историй болезни пациенток с РМЖ с различными стадиями и степенью распространенности заболевания. Клиническая и нейрофизиологическая оценка большого массива данных позволила сформировать группы, которые наиболее точно отражали необходимые параметры для решения поставленных задач и достижения цели у больных с РМЖ в период используемой ХТ. Современные технологические методы статистического анализа с использованием специализированного программного обеспечения позволили оценить полученные результаты исследования (клинических и нейрофизиологических данных) и провести их сопоставление. Использование валидных оценочных шкал позволило уточнить характеристики результатов, подтвердить или опровергнуть данные нейрофизиологического исследования и сформировать заключение по материалам работы.

Объект исследования – женщины, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия по поводу рака молочной железы.

Работа выполнена в дизайне открытого нерандомизированного проспективного исследования в соответствии с основными принципами

доказательной медицины.

Методы и подходы в работе были стандартными: клиническая оценка женщин с РМЖ после ХТ, объективная оценка нейрофизиологических показателей с использованием прибора «Психофизиолог». Основной акцент в исследовании был сделан на выявление когнитивных дисфункций и аффективных расстройств, обусловленных проводимой ХТ.

Положения, выносимые на защиту

1. Одним из факторов когнитивных нарушений у женщин с раком молочной железы является проводимая химиотерапия, степень которых нарастает с увеличением количества проводимых курсов.
2. Химиотерапия приводит к процессам демиелинизации, степень которой увеличивается с количеством проведенных курсов.
3. Химиотерапия формирует дисбаланс вегетативной регуляции у женщин с раком молочной железы, уровень которого зависит от количества проведенных курсов.
4. Проводимая химиотерапия является одним из факторов формирования тревожных, астенических и депрессивных расстройств, степень которых нарастает с увеличением количества проводимых курсов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений и обусловлена репрезентативным характером выборки, а также значительным объемом проанализированного клинического материала. Эмпирическую базу работы составил анализ первичных медицинских документов (медицинских карт стационарного больного) и информированных добровольных согласий пациентов. Комплексная методика исследования включала данные, полученные в ходе анализа материалов специализированных методов диагностики: показатели нейрофизиологических методик, результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также данные объективных диагностических мероприятий. Сбор и интерпретация материалов осуществлялись на клинической базе ГБУЗ СК «Краевой клинический онкологический диспансер» (г. Ставрополь). Интерпретация полученных результатов и дизайн исследования выполнены в

соответствии с современными требованиями доказательной медицины, что обеспечивает высокую степень надежности сделанных выводов. Основные результаты диссертационной работы были доложены и получили одобрение на трех научно-практических конференциях. В частности, материалы исследования были представлены (в формате заочного участия) на Евро-Азиатской конференции. В работе использовались статистико-математический и корреляционный анализ.

Апробация исследования проводилась на расширенном заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, и кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ МЗ РФ. Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом, протокол № 115 от 16.02.2023.

Личный вклад автора. Автором лично проведен анализ современной научной литературы по теме исследования, что позволило выявить ключевые эпидемиологические тенденции распространенности РМЖ в мире. Совместно с научным руководителем диссертант принимал участие в формулировании рабочей гипотезы, определении цели и задач научно-квалификационной работы.

Автором самостоятельно осуществлен подбор тематических больных с верифицированным диагнозом РМЖ. Непосредственно диссертантом выполнялся сбор и анализ клинического материала, включая оценку субъективных и объективных данных, результатов онкологического осмотра. Лично автором проводилась оценка особенностей течения онкологического процесса, а также анализ динамики когнитивных функций и вегетативного статуса пациенток на фоне проводимой химиотерапии. Статистическая обработка полученных данных выполнена соискателем самостоятельно с применением современных программ статистического анализа, что обеспечило достоверность и обоснованность научных положений. Системность и последовательность проведенного исследования подтверждаются разработкой практических рекомендаций, подготовкой публикаций и оформлением патента.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из которых 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Получен патент на изобретение

№ 2854966. Основные результаты исследования доложены автором на 3 научно-практических конференциях, включая Межвузовский международный конгресс (г. Москва, 2022 г.).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования, а также разработанные на их основе теоретические положения и практические рекомендации внедрены в лечебно-диагностическую работу ГБУЗ СК «Краевой клинический онкологический диспансер» (г. Ставрополь).

Материалы работы используются в учебном процессе при подготовке ординаторов и аспирантов на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, а также на кафедре онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, в которые входят: введение, обзор литературы, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Указатель литературы состоит из 168 источников, включающих работы 84 отечественных и 84 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 65 таблицами и 36 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 139 женщин с диагнозом «рак молочной железы» в соответствии с Международной классификацией РМЖ по признакам TNM (VIII пересмотр, 2019 г.) и 26 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту, в качестве контрольной группы. Клиническое и инструментальное обследование пациентов проводилось на базе краевого онкологического диспансера города Ставрополя и на кафедрах неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО СтГМУ. Для оценки влияния ХТ на когнитивный потенциал больных с РМЖ нами были сформированы 3 основные

группы: первую группу составили пациентки, которым ХТ была проведена в количестве не более 3 курсов паклитаксела; вторую группу составили женщины, которым ХТ проводилась в количестве от 4 до 6 курсов паклитаксела; третью группу составили женщины, которым ХТ была проведена в количестве от 7 и более курсов.

Исходя из полученных данных при анализе возраста в зависимости от группы, не было установлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) между исследуемыми группами и контрольной группой исследования. Сопоставление 1-й группы с контрольной группой составило $p = 0,06$, между 2-й группой и контрольной группой $p = 0,07$, и между 3-й группой и контрольной группой $p = 0,055$. В соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными МЗ РФ, применялась только химиотерапия с использованием схемы АСх4 →Рх1

АС×4 → Р×12	*АС (доксорубицин 60 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600мг/м2 в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м2 в/в еженедельно, 12 введений*

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

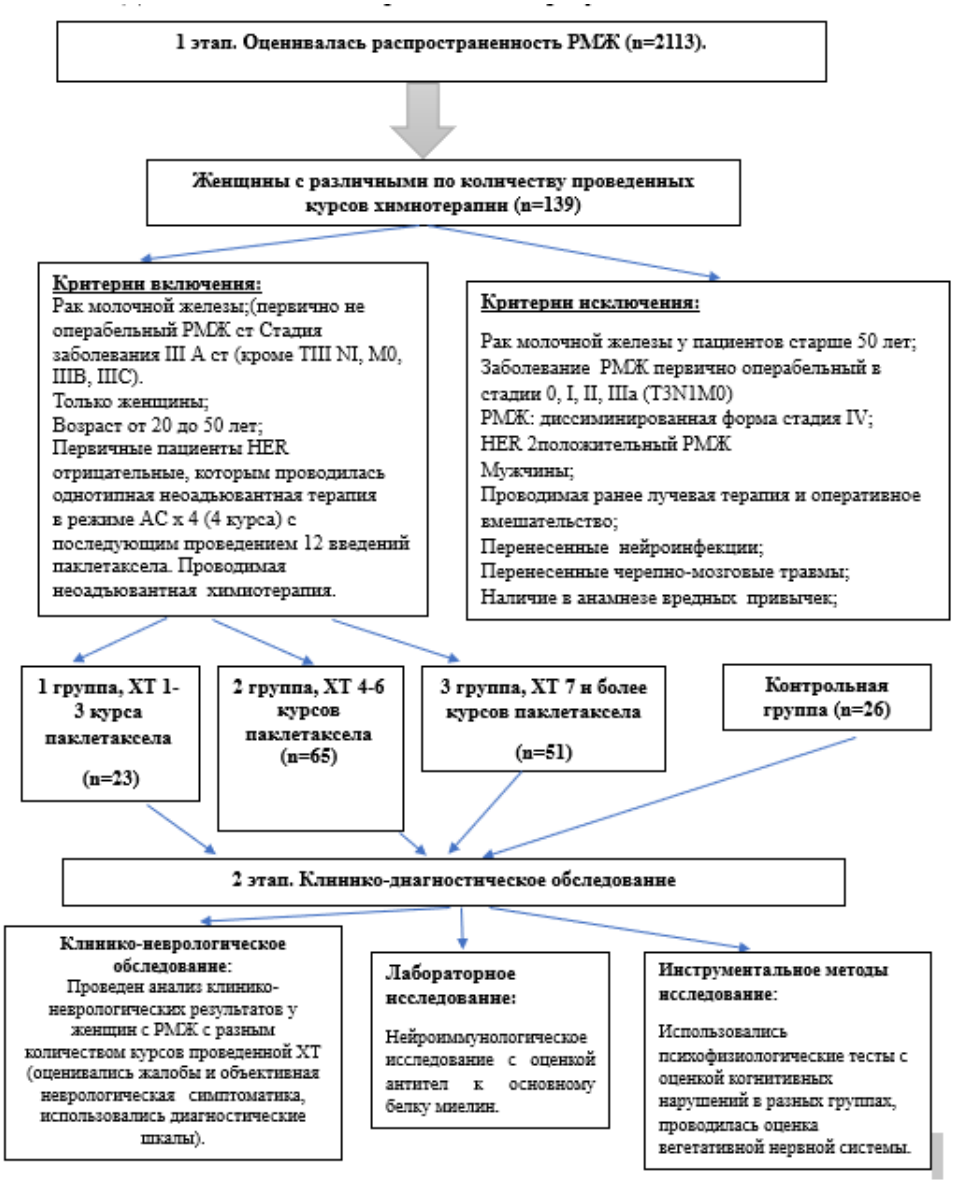


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В структуру нейрофизиологического исследования пациенток входили оценка когнитивного статуса, оценка вегетативного баланса, использование/анализ психометрических шкал, а также лабораторные нейроиммунологические исследования с оценкой концентрации основного белка миелина (ОБМ) ммоль/л.

Критерии включения:

- Рак молочной железы (первично неоперабельный РМЖ, стадия заболевания IIIA (кроме TIII NI, M0, IIIB, IIIC);
- Только женщины;
- Возраст от 20 до 50 лет;
- Первичные пациенты, HER-отрицательные, которым проводилась однотипная неоадъювантная терапия;
- в режиме АС х 4 (4 курса) с последующим проведением 12 введений паклитаксела.

- Проводимая неоадъювантная химиотерапия.

Критерии исключения

- Рак молочной железы, первично операбельный в стадии 0, I, II, IIIA (T3N1M0);
- Рак молочной железы у пациентов старше 50 лет;
- РМЖ: диссеминированная форма стадия IV;
- HER-2 положительный РМЖ;
- Проводимая неоадъювантная химиотерапия в режиме, отличном от АСх4, паклитаксел Рх12;
- Мужчины;
- Проводимая ранее лучевая терапия и оперативное вмешательство;
- Перенесенные нейроинфекции;
- Перенесенные черепно-мозговые травмы;
- Наличие в анамнезе вредных привычек.

В работе была использована международная классификация TNM VIII пересмотра (2019) (под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г.В.).

Методика «сложная зрительно-моторная реакция» была применена для объективизации мнестических и гностических высших корковых функций у женщин с РМЖ. Психофизиологическое тестирование проводилось на сертифицированном и используемом в научных исследованиях приборе «УПФТ-1/30 «Психофизиолог»» компании «Медиком МТД» г. Таганрог, 2018 год. Тест «Вариационная кардиоинтервалометрия» (ВКМ) проводился на том же приборе. Использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (шкала МоСА). Для уточнения уровня возможных скрытых депрессивных состояний в работе использовалась «шкала депрессии Бека». Для оценки личностной и ситуационной тревожности использовалась шкала «Ч.Д. Спилбергера». Для оценки процессов демиелинизации вследствие проводимой химиотерапии проводилось исследование с оценкой наличия антител к основному белку миелина (ОБМ), методом иммуноферментного анализа, разработанным Ястребовой Н.Е. и Ванеевой Н.П. (2002).

Использовался пакет компьютерных программ «StatTech 2.5.8 © ООО “Статтех”, Россия, 2025».

Нами было выявлено наличие ряда субъективных симптомов, свидетельствующих о вовлечении центральной нервной системы с нарушением

когнитивных функций у женщин с РМЖ, прошедших различное количество курсов ХТ. Результаты анализа указывают на статистически значимые изменения в исследуемых группах.

Для оценки объективной неврологической симптоматики нами был проведен анализ неврологического статуса у женщин с РМЖ в разных исследуемых группах (в зависимости от количества курсов ХТ), что позволило сравнить наличие неврологических проявлений и проанализировать их специфичность.

Результаты анализа неврологических проявлений указывали на наличие микросимптоматики с вовлечением как центральных, так и периферических структур нервной системы. В то же время нами было отмечено наличие неврологического дефицита, имеющего тенденцию к нарастанию в зависимости от количества проведенных курсов ХТ.

В целом как субъективные, так и объективные неврологические симптомы указывали на формирование рассеянной микросимптоматики с преимущественным вовлечением вегетативной нервной системы.

Наличие субъективной симптоматики указывало на заинтересованность в когнитивной сфере, мозжечковой недостаточности и вегетативных проявлениях.

С учетом субъективных проявлений у женщин с РМЖ было проведено исследование, направленное на выявление когнитивной дисфункции у женщин с разным количеством проведенных курсов ХТ. Первично нами был использован тест МоСА. При сопоставлении и анализе результатов теста МоСА в зависимости от количества проведенных курсов ХТ были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Так, нами были выявлены существенные статистические различия ($p < 0,001$) со снижением балла по тесту МоСА у женщин с РМЖ в 3-й группе (7 и более курсов) относительно 1-й группы (1-3 курса). Также отмечены существенные статистические различия со снижением балла по тесту МоСА у женщин с РМЖ в 3-й группе относительно 2-й группы ($p<0,001$). Рисунок 2.

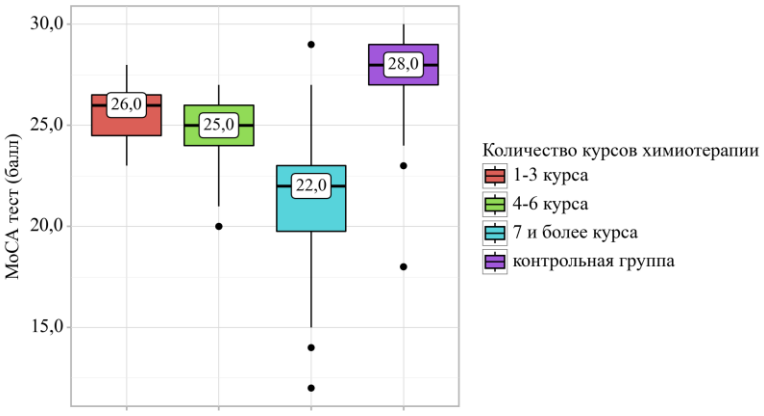


Рисунок 2 – Сопоставление показателей теста МоСА в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии (в баллах)

Для объективизации когнитивных нарушений у женщин с РМЖ в исследуемых группах нами было проведено объективное исследование с использованием прибора «Психофизиолог» с применением методики «Сложная зрительно-моторная реакция» (СЗМР). Исследуемые показатели позволили количественно оценить формирующийся спектр когнитивных нарушений, связанных с использованием ХТ, и его влияния на блоки, связанные с восприятием, анализом предъявляемого стимула и принятием решения.

Проведен анализ показателя СЗМР - «максимальное время реакции» в зависимости от количества проведенных курсов ХТ (таблица 1).

Таблица 1 – Показатель «максимальное время реакции» СЗМР в зависимости от количества курсов химиотерапии

Показатель	Группы	Максимальное время реакции (мс)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	1381,00	851,00 – 1746,00	23	0,007* p контрольная группа – 4-6 курса = 0,019 p контрольная группа – 7 и более курса = 0,010
	2 группа (4-6 курса)	1832,00	1094,50-1892,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	1855,00	1510,75-1933,00	51	
	контрольная группа	1223,00	773,00 – 1838,75	26	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Были выявлены существенные статистические различия (p = 0,007) показателя «максимальное время реакции» в зависимости от количества проведенных курсов ХТ. Следует отметить, что при сравнении контрольной группы и 2-й группы (4-6 курсов) статистические различия составили p = 0,019. При сопоставлении контрольной группы – 3-й группы (7 и более курсов) статистические различия составили p = 0,010.

Показатель «число пропущенных стимулов» сравнивался в зависимости от количества курсов ХТ, результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Анализ показателя «пропущенные стимулы» в зависимости от количества проведенных курсов ХТ.

Показатель	Группы	Число пропущенных стимулов (шт.)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	1,25	0,00 – 1,5	23	0,007* p контрольная группа – 7 и более курса = 0,005
	2 группа (4-6 курса)	5,00	3,00 – 7,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	7,00	5,00 – 10,00	51	
	контрольная группа	1,25	0,00 – 1,35	26	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Были установлены статистически значимые различия (p = 0,007) при сравнении показателя «число пропущенных стимулов» в зависимости от количества проведенных курсов ХТ. Сопоставление контрольной группы с показателями 3-й группы (7 и более курсов) выявило статистически значимые различия (p = 0,005).

Таким образом, ряд показателей исследования с использованием теста СЗМР, среди которых количество допущенных ошибок, скорость времени реакции, уровень функционального состояния ЦНС, указывают на объективное нарушение когнитивного функционирования. Это в сочетании с показателями теста МоСА позволяет статистически значимо утверждать о нарушениях в когнитивной сфере,

причем с ростом данных нарушений по мере увеличения количества проведенных курсов ХТ.

Для понимания и оценки нейротоксичности проводимой ХТ в зависимости от количества проведенных курсов нами было проведено исследование, связанное с оценкой концентрации основного белка миелина (ОБМ) в крови (мкг/л) в зависимости от группы (таблица 3).

Таблица 3 – Сопоставление концентрации ОБМ (мкг/л) в зависимости от группы.

Показатель	Группы	ОБМ (млмоль/л)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Группы	1 группа	1,5	1,3 – 1,8	23	< 0,001* p контрольная группа – 1 группа = 0,037 p контрольная группа – 2 группа = 0,003 p контрольная группа – 3 группа < 0,001
	2 группа	1,6	1,3 – 2,6	65	
	3 группа	1,9	1,7 – 4,8	51	
	контрольная группа	0,1	0,1 – 0,1	26	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе общего белка миелина (ОБМ) в зависимости от группы нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Так относительно контрольной группы в 1-й группе статистические различия составили $p = 0,037$; относительно 2-й группы статистические различия составили $p=0,003$; относительно 3-й группы статистические различия составили $p < 0,001$. Результаты исследования указывают, что чем больше было проведено курсов ХТ, тем выше была концентрация ОБМ в плазме крови. Наиболее высокие показатели концентрации ОБМ были статистически значимо ($p < 0,001$) выше в 3-й группе, где количество проведенных курсов ХТ было больше, что также нашло отражение в объективных исследованиях, связанных со снижением когнитивных функций.

Для дополнительного уточнения проявления тревоги/тревожности нами был проведен анализ теста Спилбергера-Ханина. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сопоставление результатов теста Спилбергера-Ханина в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии.

Показатель	Группы	Тест Спилбергера-Ханина			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	4,00	3,00 – 4,00	23	< 0,001* p контрольная группа – 1-3 курса < 0,001 p контрольная группа – 4-6 курса < 0,001 p контрольная группа – 7 и более курса < 0,001
	2 группа (4-6 курса)	4,00	4,00 – 4,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	4,00	3,00 – 4,00	51	
	контрольная группа	1,00	1,00 – 1,00	26	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сопоставлении теста Спилбергера-Ханина в зависимости от количества курсов химиотерапии были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), где тревожность была выше в исследуемых группах относительно группы контроля.

Использование теста «Бека» позволяло выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии из числа наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб в разных исследуемых нами группах у женщин с РМЖ (рисунок 3).

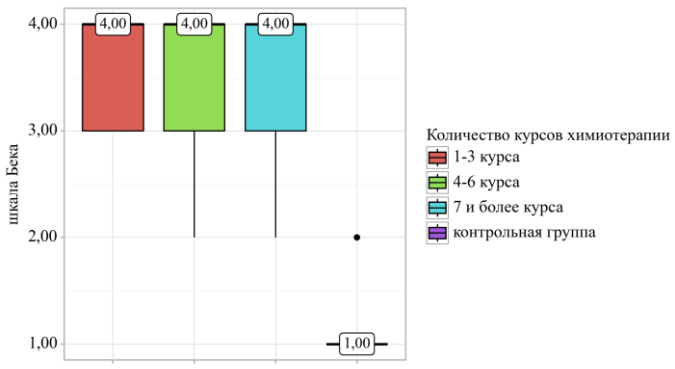


Рисунок 3 – сопоставление шкалы «Бека» в зависимости от количества проведенных курсов ХТ.

При анализе шкалы «Бека» в зависимости от количества проведенных курсов ХТ нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Следует заметить, что при сопоставлении различных групп нами были отмечены статистически схожие результаты, что позволяет утверждать, что независимо от количества курсов ХТ во всех группах женщины испытывали статистически значимые симптомы депрессии.

При анализе субъективной и объективной симптоматики нами было обращено внимание на вегетативные нарушения, что требовало объективного подтверждения. В этой связи нами проводилась оценка вегетативной нервной системы с использованием методики вариационной кардиометрии (ВКМ).

Показатель «вариационный размах» в зависимости от количества курсов ХТ в группах, отражающий степень напряжения регуляторных систем и реакцию симпатоадреналовой системы, представлен на рисунке 4.

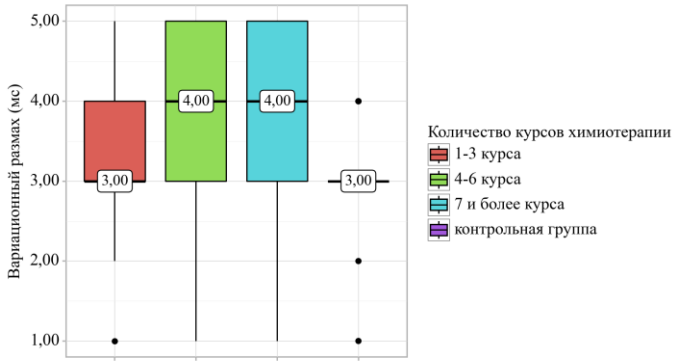


Рисунок 4 – Показатель «вариационный размах» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах.

Установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при сопоставлении показателя «вариационный размах», отражающего степень напряжения регуляторных систем и влияния парасимпатической нервной системы, в зависимости от количества курсов химиотерапии. Сопоставление контроля и 2-й группы (4-6 курса) показало статистические различия ($p = 0,007$). Сопоставление показателей группы контроля и 3-й группы (7 и более курсов) показало статистически значимые различия ($p < 0,001$). Данное обстоятельство указывает,

что с увеличением числа курсов проводимой ХТ усиливается вагусное (трофотропное) влияние.

Показатель «общая мощность спектра», значение которого указывает на *общий адаптационный резерв организма* в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах, представлен в таблице 5.

Таблица 5– Показатель «общая мощность спектра» ВКМ в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах.

Показатель	Группы	Общая мощность спектра ВКМ (мс)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	409,54	125,56 – 630,60	23	0,018* p контрольная группа – 4-6 курса = 0,040 p контрольная группа – 7 и более курса = 0,019
	2 группа (4-6 курса)	284,7	177,22 – 651,38	65	
	3 группа (7 и более курса)	250,06	125,60 – 444,61	51	
	контрольная группа	551,23	316,81 – 830,08	26	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Были выявлены существенные различия ($p = 0,018$) при оценке «общая мощность спектра» в зависимости от количества курсов ХТ, что указывает на снижение общей мощности спектра ВКМ и снижение адаптационных механизмов организма. При этом сопоставление группы контроля и 2-й группы (4-6 курсов) показало статистически значимые различия ($p = 0,04$), в то же время при сопоставлении контрольной группы и 3-й группы (7 и более курсов) статистические различия составили ($p = 0,019$). Отмечено статистически значимое снижение общих адаптационных резервов организма во 2-й и 3-й группах.

Таким образом, формирование когнитивных, тревожных и депрессивных расстройств, а также процессов дезадаптации определяется количеством проведенных курсов ХТ, где их увеличение усугубляет данные расстройства и ослабляет механизмы адаптации.

ВЫВОДЫ

1. Субъективная клиническая симптоматика у женщин, получивших курс химиотерапии, указывала на статистически значимую ($p<0,001$) вовлечённость центральной нервной системы с преобладанием вегетативных и лёгких когнитивных нарушений, а также мозжечковой недостаточности, клинические проявления которых усиливались в зависимости от количества курсов проводимой химиотерапии. Выявленные объективные неврологические проявления указывали на формирование рассеянной микросимптоматики.

2. При сравнении групп, с разным количеством курсов проведенной химиотерапии в зависимости от показателей теста MoCA (в баллах), были обнаружены существенные статистические различия ($p<0,001$) в группах. Выявленная четкая отрицательная корреляция количества химиотерапий и теста MoCA – ($k= - 0, 675$) ($p<0,001$), указывает, что чем больше было проведено курсов химиотерапии, тем ниже балл теста MoCA. Результаты нейрофизиологического тестирования СЗМР указывают на статистически значимые ($p<0,001$) нарушения когнитивного функционирования, которые с увеличением числа проведённых курсов химиотерапии усугубляются.

3. Сравнение показателей основного белка миелина в зависимости от количества курсов проводимой химиотерапии выявило статистически значимые различия ($p<0,001$). Так, относительно контрольной группы, в 1-й группе статистические различия составили $p=0,037$; относительно 2-й группы статистические различия составили $p=0,003$; относительно 3-й группы статистические различия составили $p<0,001$. Результаты исследования указывают, что с увеличением проводимых курсов химиотерапии усиливаются процессы демиелинизации.

4. Психоневрологические изменения у женщин с раком молочной железы при проводимой химиотерапии указывали на формирование симптомов астении, тревожности и депрессии и усиливались в зависимости от количества курсов проводимой химиотерапии, носили статистически значимый ($p<0,001$) характер.

5. Объективные нарушения в вегетативной сфере имели статистически значимые ($p<0,001$) различия относительно группы контроля во всех исследуемых группах с усилением трофотропного звена регуляции процессов адаптации; при этом было отмечено, что с увеличением проводимых курсов химиотерапии статистическая значимость полученных результатов была выше

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Формирующиеся когнитивные и вегетативные нарушения при проведении химиотерапии у больных с РМЖ необходимо выявлять на ранних этапах их появления с последующим использованием препаратов ноотропного и вегето-стабилизирующего ряда.

2. Больным с РМЖ патогенетически обоснованным является назначение нейропротективной терапии ввиду развития процессов демиелинизации на фоне повторных курсов химиотерапии.

3. Развивающиеся у пациенток с РМЖ неврологические изменения (включая индуцированные химиотерапией) являются обязательным компонентом заболевания. Данные состояния, проявляющиеся тревожностью, депрессией и астенией, требуют медикаментозной коррекции, поскольку напрямую влияют на качество жизни и результативность проводимого лечения у женщин с РМЖ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования должны быть направлены на: 1) оценку глубины и качества когнитивных нарушений; 2) их корреляцию с числом курсов химиотерапии; 3) применение объективных нейродиагностических методов для скрининга и оценки процессов демиелинизации, развивающихся на фоне ХТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Баркинхоева, А.Б. Депрессия и тревога как последствие черепно-мозговой травмы. / А.Б. Баркинхоева, Х.К.-С. Тамбиева, С.М. Карпов // Высшая школа: научные исследования. Материалы Межвузовского международного конгресса, Москва, 18 августа 2022 года. – Москва: Издательство Инфинити, 2022. – С.121-125.

2. Клименко, А.И. Химиотерапия, как фактор формирования полинейропатии у женщин с раком молочной железы / А.И. Клименко, С.М. Карпов, А.А. Койчуев, М.С. Сиволапова, Е.И.Коваленко, Х.К. Тамбиева // В книге: Неделя науки - 2023. Материалы Международного молодёжного форума. - Ставрополь, - 2023. - С. 113-114.

3. Карпов, С.М. Поражение нервной системы у пациенток с раком молочной железы, получающих химиотерапию / С.М. Карпов, Д.В. Бабенко, Х.К.-С. Тамбиева, А.И. Клименко, И.А. Вышлова // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета**. -2023. -Т. 20. -№ 4. -С. 22-27. (К2)

4. Карпов, С.М. Когнитивные нарушения у женщин с раком молочной железы после химиотерапии / С.М. Карпов, А.М. Марченко, И.А. Вышлова, А.А. Койчуев, Х.К.С. Тамбиева, А.И. Клименко // **Терапия (спец. выпуск).** -2023. -Т. 9.-№ 5 (67). -С. 77-84. (К2)

5. Карпов, С.М. Периферическая полинейропатия, индуцируемая химиотерапией, при раке молочной железы / С.М. Карпов, Х.К.-С. Тамбиева, А.И. Клименко, И.А. Вышлова, А.А. Койчуев, А.В.Минин // **Неврологический вестник.** -2024. -Т. 56. -№ 4. -С. 403-410. (К2)

6. Karpov, S.M. Assessment of cognitive impairments in women with breast cancer following chemotherapy/ S.M. Karpov, Kh.K. Tambieva, I.A. Vyshlova, A.A. Koychuev, A.I. Raevskaya, A.V. Govorov, A.S. Karpov, M.A. Sultanbekova // **Medical News of North Caucasus.** -2025;20(2):103-107. DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20024. (Scopus)

7. Клименко А.И., Карпов С.М., Койчуев А.А., Тамбиева Х.К С., Вышлова И.А., Карпов А.С., Коваленко Е.И. Способ проведения исследования для раннего выявления поражения периферической нервной системы с помощью конфокальной микроскопии роговицы при раке молочной железы у женщин на фоне проведения химиотерапии. **Патент на изобретение №2854966.** Гос. Регистрация 22.01.2026.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А - астения
АС - астенический синдром
БЕВ - бевацизумаб
ВКМ - вариационная кардиоинтервалометрия
ВЦ - воспалительные цитокины
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
КН - когнитивные нарушения
КНВХ - когнитивные нарушения вызванные химиотерапией
ЛКН - лёгкие когнитивные нарушения
ЛПС - липополисахариды
МБК - микробиота кишечника
МТ - мозговой туман
НД - невротическая депрессия
ОБМ - основной белок миелина
ОЛЛ - острого лимфобластного лейкоза
ПН - периферическая нейропатия
ПНВХ - периферическая невропатия, вызванная химиотерапией
ПНС - периферическая нервная система
ПТКС - паклитаксел
РАС - расстройства аутистического спектора
РМЖ - рак молочной железы
СЗМР - сложная зрительно-моторная реакция
СККОД - Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер
СМЖ - спинномозговая жидкость
Т - тревога
ФА - фракционная анизотропия
ФЛ - фосфолипиды
ФР -функциональные расстройства
ХТ - химиотерапия
HER - human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста 2)