ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТАМБИЕВА ХАВА КАРИМ-СУЛТАНОВНА

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

специальность: 3.1.24 - неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Карпов С.М.

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Койчуев А.А.

Ставрополь, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 3
ВВЕДЕНИЕ……..5
Глава 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННОЙ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……..14
1.1. Распространенность рака молочной железы ……...…14
1.2. Факторы риска РМЖ ……...…17
1.3. Диагностика РМЖ ……..…...18
1.4. Терапия РМЖ ……..…19
1.5. Факторы риска когнитивных нарушений у женщин с раком молочной железы…….……23
1.6. Диагностика когнитивных нарушений у женщин с раком молочной Железы…….…...26
1.7. Влияние химиотерапии на когнитивные функции у женщин с раком молочной железы ……..……29
1.8. Психоневрологические осложнения при использовании химиотерапии при РМЖ ……..…….35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ……...……40
2.1. Клиническая характеристика больных…….40
2.2. Методы исследования пациентов…….……46
2.3. Методы статистической обработки данных……..…..52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……..……54
3.1. Клинико-неврологическая характеристика обследованных больных с раком молочной железы…….……..54
Клинические примеры……..79
Глава 4. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ……86
4.1 Исследование когнитивных нарушений у женщин с раком молочной железы……86
4.2. Исследование вегетативных проявлений у женщин с раком молочной железы в зависимости от проводимых курсов ХТ……..114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...……128
ВЫВОДЫ……..……..137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……139
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ……140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….……..141

Список сокращений

А -астения

АС - астенический синдром

БЕВ - бевацизумаб

ВКМ – вариационная кардиоинтервалометрия

ВЦ – воспалительные цитокины

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

МТ – мозговой туман

КН – когнитивные нарушения

КНВХ - когнитивные нарушения вызванные химиотерапией

ЛКН - лёгкие когнитивные нарушения

ЛПС – липополисахариды

МБК – микробиота кишечника

РМЖ - рак молочной железы

РАС – расстройства аутистического спектора

ПН-периферическая нейропатия

ПНВХ- периферическая невропатия, вызванная химиотерапией

ПТКС - паклитаксел

ПНС - периферическая нервная система

СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция

СККОД - Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер

СМЖ – спинномозговая жидкость

ОБМ - основной белок миелина

ОЛЛ - острого лимфобластного лейкоза

НД -невротическая депрессия

ХТ-химиотерапия

Т – тревога

ФА - фракционная анизотропия

ФР -функциональные расстройства

ФЛ - фосфолипиды

ФЛ- фосфолипиды

ВКФ -высшие корковые функции

HER – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста 2).

ВВЕДЕНИЕ

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 с 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 нарушения 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 в 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 МоСА (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 образования и науки 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.

Глава 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННОЙ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность рака молочной железы

Проблемы онкологии в течение последних десятилетий становятся одной из актуальных проблем современной медицины. В этой связи особое значение имеет проблема рака молочной железы (РМЖ).

Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемым раком у женщин и занимает второе место среди причин смерти, связанной с раком 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, Jang M.K., Park S., Raszewski R. et al., 2024, Xin Xiong, Le-Wei Zheng et al. 2025].

Рак молочной железы (РМЖ) остается наиболее распространенной онкологической патологией у женщин в глобальном масштабе, и эксперты прогнозируют дальнейший рост его распространенности и летальности. В фокусе актуальных исследований находится РМЖ у молодых женщин (до 45 лет), для которых он выступает ведущей причиной смертности от онкологии. Данный подтип заболевания характеризуется высокой гетерогенностью, агрессивным потенциалом и сложными биологическими особенностями. Тем не менее, возраст до сих пор не является определяющим фактором в стандартных протоколах лечения, а специфическая биология таких опухолей изучена недостаточно. Отмечается сложный и неоднородный характер данного типа рака [Anastasiadi Z., Lianos G.D., Ignatiadou E., 2017].

По оценкам, в 2018 году во всем мире было зарегистрировано 18,1 миллиона новых случаев рака (17 миллионов без учета немеланомного рака кожи) и 9,6 миллиона смертей от рака [Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al., 2019].

В тоже время по оценкам, в 2020 году во всем мире было зарегистрировано уже 19,3 миллиона новых случаев рака (18,1 миллиона без

учета немеланомного рака кожи) и почти 10,0 миллиона смертей от рака. Наиболее часто диагностируемыми видами рака во всем мире были РМЖ у женщин (2,26 миллиона случаев), рак легких (2,21 миллиона случаев) и рак предстательной железы (1,41 миллиона случаев); наиболее распространенными причинами смерти от рака были рак легких (1,79 миллиона смертей), печени (830 тысяч) и рак желудка (769 тысяч) [Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al., 2021].

Согласно статистике, проведенной Международным агентством по изучению рака (International Agency of Research on Cancer) на 2020 год из 2 366 289 случаев заболевания онкологического профиля в РФ 606 138 тыс. 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%) [KC Bhandari A., Htay Z.W., Parvin R., Murakami M., Abe S.K., 2024, Jang M.K., Park S., Raszewski R. et al., 2024].

Так в Актюбинской области Северного Казахстана с 2014 по 2018 год зафиксировано 892 случаев рака молочной железы и 252 смертельных исхода. Отмечено увеличение заболеваемости РМЖ за этот период с 40,9 до 44,7 на 100.000 населения, и снижение летальности с 12,5 до 8,9. В 16,5 % случаев РМЖ распознаны на 1-й стадии заболевания, а 21,7 % наблюдений на 3-й и 4-й стадиях. Выживаемость от года до пяти лет составила соответственно 94,6% и 90,3% случаев. Авторы отмечают, что 3-я стадия заболевания с момент установления РМЖ коррелировали с высоким риском наиболее ранней смертности. Исследование указывало, что заболеваемость и летальность от рака молочной железы в Западном Казахстане ниже, чем в других странах Европейского региона. Произошел существенный сдвиг в заболеваемости и смертности в сторону более молодого возраста, что связано с увеличением скрининговых осмотров за последнее десятилетие. Увеличение числа смертей

в самой молодой возрастной группе требует дальнейших исследований своевременности диагностики и качества лечения РМЖ в регионе. Высокий уровень 5-летней выживаемости в исследуемой области несколько удивляет и требует дальнейшего исследования и понимания полученных результатов. Интерпретация полученных данных авторами рекомендуется трактовать с осторожностью, так как нет строгих критериев достоверности данных по летальности от РМЖ и сообщениях о летальности по изученным характеристикам с недифференцированными заключениями [Айтмагамбетова М. А., Бекмухамбетов Е. Ж., Смагулова Г. А., 2021].

Отмечено, что для большинства видов рака 5-летняя чистая выживаемость в таких странах, как США, Канада, Австралия, Новая Зеландия, Финляндия, Исландия, Норвегия и Швеция остается одной из самых высоких в мире. Для женщин, 5-летняя выживаемость при РМЖ, которым РМЖ был диагностирован в течение 2010-2014 годов, в настоящее время составляет 89,5% в Австралии и 90,2% в США. Авторы отмечают, что в Индии выживаемость составляет до 66,1%, указывая, что международные различия по выживаемости остаются довольно большими [Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. et al., 2018].

Выявлено смещение возрастного пика заболеваемости РМЖ женского населения диапазона 57 - 61 года на 65 - 69 лет [Zimatkina T.I., Aleksandrovich A.S.,2021].

Интересными представляются данные по заболеваемости в сравнении заболеваемости РМЖ в этнических группах. Авторами была выявлена достоверная разница по периодам среди коренного населения и иммигрантов по Республике Бурятия, в городе Улан-Удэ и на селе ($p<0,05$). Так было выявлено, что среди коренного населения Улан-Удэ заболеваемость РМЖ ниже, чем среди иммигрантов; среди сельского населения ниже в 2,8 раза. Риск заболеваемости РМЖ значительно возрастает у приехавшего населения и лиц старшего трудоспособного возраста. И наоборот, доля заболеваемости

значительно уменьшается у коренного населения. Были выявлены закономерности смертельных исходов от РМЖ среди приезжих в Республику Бурятия, составляя в 2,3 раза выше, относительно коренного населения, где разница была статистически значима, и составляла $p<0,05$ (Писарева Л.Ф., Ляхова Н.П., Перинов Д.А., 2019).

Кроме того, пациенты с РМЖ подвержены высокому риску развития психических расстройств, к которым можно отнести такие проявления, как депрессия и тревога. Проживание в сельской местности, религиозные взгляды и выраженность симптомов могут быть предикторами депрессии и тревоги у пациентов с РМЖ (Konstantinos Tsaras et al. 2018).

Распространенность тревожности среди больных РМЖ составляет 41,9%. Распространенность тревожности среди пациенток в странах Средиземноморья имеет более высокий процент. Исследование показало высокий уровень тревожности среди больных РМЖ, что указывает на важность психологических и физических факторов, у больных с РМЖ (Hashemi SM, Rafiemanesh H, Aghamohammadi T., et. al. 2020).

1.2. Факторы риска РМЖ

Факторами риска при РМЖ являются любые генетические, репродуктивные, гормональные, физические, биологические или связанные с образом жизни состояния, которые могут увеличивать вероятность развития рака груди. Для определения значимости факторов риска авторами были реализованы два метода отбора признаков: критерий Хи-квадрат и взаимная информация; для проверки полученных результатов использовались семь классификаторов. Результаты показали, что факторы риска, определенные как наиболее значимые, связаны с возрастом пациентки, ее менопаузальным статусом, проходила ли она гормонозаместительную терапию (ГЗТ) и типом менопаузы (Ibarra-Cuevas Z.J., Nunez-Varela J.I., Nunez-Varela A.et al., 2024).

1.3. Диагностика РМЖ

Исследование ряда авторов (Циринг Д.А., Абрамовская О.Р., 2020) указывает на существующий ряд особенностей, присутствующих у женщин с РМЖ в основе которых лежат личностные особенности, которые могут быть связаны с базовыми убеждениями, уровнем собственного субъективного контроля, поведенческими реакциями, оценкой жизнестойкости определяющими качество жизни, включая нередко личностную беспомощность [Циринг Д.А., Абрамовская О.Р., 2020].

Отмечена большая вариабельность нуклеотидной последовательности, что составило 8617 вариантов. С другой стороны, нуклеотидная последовательность 4 и 5 классов патогенности найдена в 105 вариантах, что включало такие гены, связанные с кодирующими областями (BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, MSH6, EPCAM, BLM, TP53). Авторами были выделены самые распространенные варианты патогенности (c. 5266dupC, p. Gln1756fs) в гене BRCA1 и (c. 172_175delTTGT) в гене PALB2. С одинаковой частотой были выявлены другие патогенные варианты (AF = 0,0028–0,00093). Авторами был сделан вывод, что молекулярно-генетические тест-панели генов дают возможность внести свой вклад в оценку генетических факторов в формирование РМЖ относительно существующих на базе метода ПЦР. Имеющиеся сведения в области изучения РМЖ дадут возможность полноценно оценивать риски развития онкологического процесса и реализовать меры по профилактике развития РМЖ, за счет найденных мутаций, которые могут быть ассоциированны с опухолевыми синдромами наследственного характера [Лисица Т. С., Абрамов И. С., Строганова А. М., и др., 2022].

Правильная и своевременная диагностика РМЖ имеет жизненно важное значение, поскольку ее раннее выявление значительно помогает в дальнейшем лечении. Существует несколько методов выявления РМЖ. Авторы отмечают, что золотым стандартом выявления РМЖ является маммография, которая

может быть дополнительно дополнена дополнительным инструментом термографией. Для обоих этих методов существует множество исследовательских подходов, которые используют компьютерные системы обнаружения для улучшения выявляемости РМЖ, основанные на этих основных методах. Разработки в основном основаны на недавнем прогрессе в области методов машинного обучения, численного моделирования и статистических методов. Они охватывают широкий спектр области искусственного интеллекта (ИИ). Авторы считают, что эти современные и будущие пути прогресса в области ИИ для диагностики РМЖ станут существенно более значимыми, в отличие от маммографии (Mashekova A., Zhao Y., Ng E., Zarikas V., Mukhmetov O., 2020).

1.4. Терапия РМЖ.

РМЖ является наиболее распространенным раком среди женщин в Соединенных Штатах и во всем мире. Хотя широкое использование адъювантных химиотерапевтических и гормональных агентов снизило смертность от РМЖ, авторы задаются вопросом, что по-прежнему сложно определить на индивидуальной основе, кто выиграет от такого лечения, а кто, вероятно, столкнется с токсичностью. С ростом расходов на здравоохранение и внедрением новых целевых методов лечения использование биомаркеров стало методом оказания помощи в диагностике РМЖ, прогнозе, прогнозировании терапевтического ответа и наблюдении за заболеванием во время и после лечения [Braden M. A., Stankowski V. R., Engel M. J., Onitilo A. A., 2014].

В последние годы появились различные методы лечения в эпоху РМЖ, которое по мнению многих авторов является гетерогенным заболеванием, в котором участвуют генетические и экологические факторы. Стволовые клетки РМЖ являются основным игроком в агрессивности различных опухолей, а также эти клетки являются основной проблемой в лечении рака. Кроме того,

основным препятствием для достижения эффективного лечения является устойчивость к терапии. Существуют различные виды лечения пациентов с РМЖ, к которым относятся такие, как системы конъюгации антитело-лекарство, наночастицы (альбумин-, металл-, липид-, полимер-, мицелловые наночастицы) и методы лечения на основе стволовых клеток РМЖ. Кроме того, обсуждаются прогностические биомаркеры, которые были использованы в некоторых тестах, таких как Oncotype DX, MammαPrint и uPA / PAI-1, и могут рассматриваться как подходящие прогностические биомаркеры при РМЖ [Barzaman K, Karami J, Zarei Z., 2020].

По мнению авторов (Maughan KL, Lutterbie MA 2010), понимание вариантов лечения РМЖ может помочь семейным врачам заботиться о своих пациентах во время и после лечения рака. Стадии I и II РМЖ обычно лечатся с помощью, сохраняющей грудь хирургии и лучевой терапии. Лучевая терапия после операции по сохранению груди снижает смертность и рецидивы. Биопсия лимфатического узла рассматривается для большинства видов РМЖ с клинически отрицательными подмышечными лимфатическими узлами, и она не имеет неблагоприятных последствий отека руки и боли, которые связаны с рассечением подмышечных лимфатических узлов. Выбор адъювантной системной терапии зависит от поражения лимфатических узлов, статуса рецептора гормона, гиперэкспрессии ERBB2 (ранее HER2 или HER2 / neu), а также возраста пациента и менопаузального статуса. В целом, узелково-положительный РМЖ лечится системно химиотерапией, эндокринной терапией (для гормонально-положительного рака) и трастузумабом (для рака, гиперэкспрессирующего ERBB2). Антрациклиновые и таксансодержащие химиотерапевтические схемы активны против РМЖ. В то же время РМЖ III стадии обычно требует индукционной ХТ для уменьшения опухоли, чтобы облегчить операцию по сохранению груди [Maughan K.L., Lutterbie M.A., 2010].

Признано, что ранняя диагностика РМЖ имеет прорыв, что меняет стратегию исхода заболевания. Ранее вопросы терапии базировались исключительно на анатомо-физиологических критериях болезни. В настоящее время технологии диагностики, а, следовательно, лечения уходят корнями в генетические аспекты. Современные взгляды указывают, что РМЖ носит характер системного заболевания. Авторы указывают на различие биологических подтипов. В этой связи сохранение молочных желез стало нормой. В то же время хирургические манипуляции дают возможность проводить «иссечения» не меняя формы молочных желез, а на основании исследования генетических подтипов дают возможность определить ответную реакцию на химиотерапию. Аксилярную лимфадэнэктомию на современном этапе замещена и освободила больных от увеличенного иссечения. Важна роль таргетной терапии, связанная с цитотоксическим терапевтическим воздействием с а/т HER2. У пациентов с метастазами выявлен прогресс в вопросах диагностики, что позволяет надеяться на увеличение выживаемости пациентов с РМЖ [Libson S, Lippman M., 2014].

В профилактике и борьбе с РМЖ в перспективе может являться иммунотерапия. В исследование, проведенное рядом авторов (Васильева М.М., Мошуров И.П., Гривцова Л.Ю. и др. 2018) принимало участие 75 пациентов с РМЖ, где 50 больных получали «полиоксидоний» с введением лекарственных препаратов до основного лечения (основная группа), в контрольной группе 25 пациенток, которым не проводился «полиоксидоний». Препарат использовался в дозе 12 мг (схема введения - в/внутримышечно 1 раз в сутки на 1, 2, 3, 5 и 7-й день до операции). Радикальную мастэктомию проводили на 8-й день в обеих группах с исследованием и выполнением стадии лечебного патоморфоза опухолевого процесса. Было выяснено, что количество пациентов с лечебным патоморфозом первой степени - 58 процентов, второй степени только у 6 процентов. В 22,7 процентах случаев наблюдался патоморфоз в метастатически измененных лимфатических узлах. Авторы

сделали выводы, что действие полиоксидония подтверждает противоопухолевый терапевтический эффект, что подтверждалось на основании измененного патоморфоза ткани у пациентов с РМЖ [Васильева М.М., Мошуров И.П., Гривцова Л.Ю. и др. 2018].

Терапия Ig и современными таргетными ХТ-препаратами не снижает заболеваемость РМЖ. Важность профилактических мер по предотвращению опухолевого заболевания значима, определяя такие сложности, как высокая стоимость лечения, резистентность к противоопухолевым препаратам, и высокие побочные эффекты на фоне ХТ. Авторами была оценена роль и потенциал витамина D3 в профилактике РМЖ. Проанализировав оригинальные статьи, посвященные роли витамина D3 в патогенезе РМЖ и исследованию основных противоопухолевых механизмов действия витамина D3, авторы уточняют, что полученные результаты свидетельствовали о серьезном потенциале адъювантной терапии витамином D3 при лечении РМЖ [Tarakova B.K., Kultayev A.S., Yessentayeva S.E., 2021].

Хочется отметить, что при использовании уже известных схем лечения, таких как TAC, куда входит сочетанное применение доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида и FAC, а также доксорубицина, циклофосфамида и 5-фторурацила, исследователи наблюдали различную токсичность, оказываемую этими препаратами в тандеме. Несмотря на безрецидивность и увеличение выживаемости пациенток, получавших терапию по TAC-схеме, отмечалась значительная токсичность и снижение качества жизни по сравнению с пациентками, получавшими лечение по FAC-схеме [Hatam N, Ahmadloo N, Ahmad Kia Daliri A et al. 2011]. При применении монотерапии доксорубицином или циклофосфамидом, с последующим переходом на доцетаксел отмечалась высокая степень возникновения полинейропатии [Bandos H, Melnikow J, Rivera DR et al. 2018; Eckhoff L, Knoop AS, Jensen MB et al. 2013; Eckhoff L, Knoop A, Jensen MB et al.2015].

1.5. Факторы риска когнитивных нарушений у женщин с раком молочной железы

Исследования, направленные на поиск факторов риска (ФР) на высшие корковые функции после ХТ у женщин с РМЖ в настоящее время требуют систематизации и анализа [Lange M., Joly F., Vardy J. et al., 2019]. Авторы указывают, что снижение функции яичников способствует формированию мнестических проявлений у женщин с РМЖ. В то же время это значимо не усиливает высшие корковые нарушения, где усталость и бессонница могут увеличивать данные проблемы. [Lange M., Joly F., Vardy J. et al., 2019, Liou K.T., Ahles T.A., Garland S.N. et al. 2019, Rodriguez N., Fawcett J.M., Rash J.A. et al. 2021, Ancoli-Israel S., Liu L., Natarajan L. et al., 2022].

Авторы фиксируют, что инволютивные процессы являются важным ФР, снижающим мнестические функции в период лечения онкопатологии. Было установлено, что в возрасте ≥ 65 лет наблюдается формирование инволютивных процессов, что усугубляет проводимое лечение ХТ. Авторы указывают, что среди выживших пациенток с РМЖ существует важная связь результатов инволюции с нарушениями мнестических функций [Lange M., Joly F., Vardy J. et al., 2019, Martin C., Shrestha A., Morgan J. et al. 2021, Magnuson A., Lei L., Gilmore N. et al., 2019].

ФР в формировании КН является прямое нейротоксическое действие, что по мнению ряда авторов является самым значимым ФР, вследствие проведенной ХТ. Цитостатики напрямую влияют на цикл клетки, что приводит к гибели, легко проникая через ГЭБ, [Huehnchen P., van Kampen A., Boehmerle W., Endres M., 2020, Whittaker A.L., George R.P., O'Malley L., 2022, Gan C., Lv Y., Zhao J. et al., 2019, Sahu K., Langeh U., Singh C., Singh A., 2021].

Гормоны эстроген и вторично тестостерон являются нейропротекторными гормонами, где ХТ снижает уровень этих гормонов, что может формировать нарушения высших корковых функций. [Huehnchen P., van Kampen A., Boehmerle W., Endres M., 2020].

«Окислительный стресс» ФР, в следствии которого формируются метаболические нарушения, а после ХТ еще больше усугубляется окислительный стресс, меняя уровень защиты, и тем самым увеличивая нарушения в ДНК клетки [Huehnchen P., van Kampen A., Boehmerle W., Endres M.2020, Whittaker A.L., George R.P., O'Malley L.2022, Gan C., Lv Y., Zhao J. et al.2019, Sahu K., Langeh U., Singh C., Singh A. 2021];

Развитие ФР отчасти обусловлено нарушением иммунологических взаимоотношений. Образующиеся при этом провоспалительные цитокины способны преодолевать ГЭБ и воздействовать на ЦНС, что может привести к когнитивному дефициту. Согласно данным авторов, это проявляется в ухудшении пространственной ориентации, увеличении времени реакции и снижении скорости переработки информации [Huehnchen P., van Kampen A., Boehmerle W., Endres M.2020, Whittaker A.L., George R.P., O'Malley L.2022, Gan C., Lv Y., Zhao J. et al.2019].

Другим ФР является «сосудистые нарушения», т.к. ХТ способна приводить к сосудистой дисфункции, повышенной проницаемости, приводя к а/и реакциям с последующим тромбообразованием, особенно в головном мозге, тем самым приводя к лакунарной ишемии [Huehnchen P., van Kampen A., Boehmerle W., Endres M.2020, Carlson B.W., Craft M.A., Carlson J.R. et al.2018].

Важным ФР по мнению авторов является «стресс». Этот ФР меняет нейромедиаторную структуру взаимоотношений нейронов, приводя пагубному влиянию на процессы мышления. Стресс во многих случаях приводит к высокому уровню кортизола, снижая тем самым тормозное действие нейромедиаторов. В то же время кортизол влияет на часть лимбической системы, которая структурирована для формирования кратковременной памяти [Huehnchen P., van Kampen A., Boehmerle W., Endres M., 2020, Papanastasiou A., Seliniotaki T., Rizos E. et al., 2019];

Не менее важным ФР является «депрессия», которая встречается в большинстве случаев у женщин с РМЖ. Депрессивное состояние способно вносить изменения в концентрацию внимания, что мешает процессам информационной кодировки [Huehnchen P., van Kampen A., Boehmerle W., Endres M.2020, Orszaghova Z., Mego M., Chovanec M. 2021, Papanastasiou A., Seliniotaki T., Rizos E. et al. 2019, Hajj A., Hachem R., Khoury R. et al. 2019].

ХТ по генному коду позволяет определить тип повреждения ЦНС. Так определена роль генетических факторов. Это ФР играет важную роль в реализации мнестических нарушений. Здесь уточнено, что женщины носители - APOE e4 были более уязвимы к формированию мнестических нарушений после ХТ. Большое значение имели гены, которые играли роль в кодировании катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ/COMT), аполипопротеина Е (АППЕ/APOE), а также мозгового нейротрофического фактора (МНТФ / BDNF). [Orszaghova Z., Mego M., Chovanec M. 2021, Li W., Zhang Q., Cai Y. et al. 2022, Harrison R.A., Rao V., Kesler S.R. 2021, Van Dyk K., Zhou X., Small B.J. et al. 2021].

Огромную роль в изучении «кишечного микробиома» сыграли исследования ряда ученых [Orszaghova Z., Mego M., Chovanec M. 2021]. Авторы раскрыли нейрохимический ряд по функционированию доминирующего значения «кишечник – головной мозг». Сегодня были выявлены участники взаимодействия «микробиома кишечника» (МБК) и ЦНС, тем не менее, есть разные трактовки данных механизмов. Было выяснено, что болезнь Паркинсона и Альцгеймера, а также расстройства аутистического спектра (РАС) имеют определенные расхождения в МБК. Авторы, анализируя данные изменения считают, что МБК играет особую роль в развитии мнестических нарушений у пациентов после ХТ. Тем не менее нейродегенерация и онкология по формированию мнестических нарушений различны. Ранее мы отмечали, что ХТ участвует в прямом или косвенном воздействии, обладая цитотоксическим/радиационным повреждающим

действием на МБК, и как следствие - дисбиоз, избыточное высвобождение липополисахаридов (ЛПС) из грамотрицательных бактерий.

Данные механизмы формируют цитокиновый ответ и провоспаление микроглии в гиппокампе с последующей нейровоспалительной реакцией, «окислительным стрессом» и как вывод - нейронной гибелью, что ведет к нарушению корковой деятельности. Так же следует отметить, что МБК изменения приводят к гибели/трансформации бактериальной флоры или бактериальных ЛПС. Эти процессы во многом связаны с повреждением метаболитами, являясь следствием процессов в МБК, в том числе и других форм, попавших в кровоток. [Orszaghova Z., Mego M., Chovanec M., 2021, Bilenduke E., Sterrett J.D., Ranby K.W. et al., 2022].

1.6. Диагностика когнитивных нарушений у женщин с раком молочной железы

Анализ СМЖ становится все более значимым маркером для понимания процессов в ЦНС у онкобольных, включая пациенток с РМЖ. Например, в длительном исследовании детей с острым лимфобластным лейкозом (после более чем трех лет терапии метотрексатом) изучался липидный спектр СМЖ. Ученые зафиксировали существенное повышение концентрации пальмитиновой и стеариновой жирных кислот, а также увеличение индекса мононенасыщенности по отношению к насыщенности этих соединений. Важным выводом работы стала обнаруженная взаимосвязь: более высокие дозы интратекального метотрексата, полученные детьми на первом году лечения, коррелировали со снижением показателей общего интеллекта [Orszaghova Z., Mego M., Chovanec M., 2021, Yao S., Li W., Liu S. et al., 2023].

Проведены исследования изменения фосфолипидов (ФЛ) в СМЖ и мнестических нарушений у детей, на фоне химиотерапии по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Отмечено, что ХТ повышала концентрацию сфингомиелина и лизофосфатидилхолина в СМЖ со снижением времени, зрительного и вербального запоминания.

Интересны показатели, указывающие на высокий рост тау-белка в СМЖ после индукции у больных с ОЛЛ в сравнении с начальными показателями. Кроме того, концентрация тау-протеина негативно имела связь со способностями ментального функционирования [Orszaghova Z., Mego M., Chovanec M. 2021, Yao S., Li W., Liu S. et al. 2023].

Интересно было сообщение о функции высших корковых функций у пациенток с РМЖ после ХТ с различным образовательным уровнем. Нередко среди женщин уровень образования коррелирует с их уровнем дохода и ментальными нарушениями, что на наш взгляд достаточно странно. Авторы выдвигают тезис «Чем выше образование, тем выше когнитивный потенциал». «Женщины с более высоким уровнем образования стремятся к социальной поддержке и стараются контролировать свои негативные эмоции» (психотерапия, медикаментозное лечение). Нами принимается во внимание осведомленность и понимание заболевания женщинами с умением общаться и находить «общий язык» с медицинским персоналом. Авторами было принято во внимание, что женщины с низким уровнем образования сложнее ориентируются в местности, принимают решения, отвечают на вопросы, адаптируются в сложных ситуациях, что определяет их мнестическое и психологическое отношение к происходящему [Cui H., Shi X., Song X., Zhang W. 2021].

Современные данные о влиянии типа и стадии рака на когнитивные способности демонстрируют связь между распространенностью процесса и состоянием высших корковых функций. Согласно исследованию авторов (Cui H., Shi X., Song X., Zhang W., 2021), у пациентов с карциномой показатели высших корковых функций выше, чем у больных с инвазивными и метастатическими формами, что позволяет предположить обратную зависимость между тяжестью онкопатологии и сохранностью ментальных функций.

В другом исследовании установлено, что наиболее выраженный спектр когнитивных жалоб (по сравнению со здоровыми из контрольной группы) предъявляли женщины ХТ. При этом авторы отметили парадоксальный факт: жалобы на мнестические нарушения, связанные с ХТ, были более частыми и тяжелыми у пациенток, не получавших ХТ. Исследователи также уточнили, что интенсивность этих жалоб не нарастала со временем [Yu S., Zhao J., Wang M. et al. 2022, West T., Cavallero C., Ceccherini R. et al. 2022, Boscher C., Joly F., Clarisse B. et al. 2020].

Использование ноотропных и сосудистых препаратов уже не раз звучало в исследованиях, занимающихся улучшением когнитивной сферы пациентов, в том числе при ХТ. Были выявлены ряд зависимостей, где проблемы со сном усугубляли или увеличивали вероятность появления когнитивных жалоб. Этот факт подтверждался во многих исследованиях, указывая, что диссомнии – основной фактор мнестических нарушений. В этой связи медикаментозная терапия или парамедицинские возможности позволяют улучшить возможные последствия проводимой ХТ. Отмечено, что больные, которые использовали в лечении ноотропы, давали более значимые результаты с точки зрения падения когнитивных нарушений. Как отмечают сами пациенты, когнитивные нарушения тесно связаны с жалобами, связанными со сном [Ancoli-Israel S., Liu L., Natarajan L. et al. 2022, Boscher C., Joly F., Clarisse B. et al. 2020].

Ранняя реабилитация означает, что больные могут значительно раньше вернуться на свое прежнее место работы и к нормальной жизни, что в том числе позволяет уменьшить мнестические нарушения у пациентов, которые выжили после онкопроцесса. С другой стороны трудности, обусловленные возвращением на работу в связи с продолжающейся онкотерапией, могут способствовать жалобам на мнестические нарушения. Исследования указывают, что низкая приверженность к выходу на работу является еще одним фактором мнестических нарушений [Yu S., Zhao J., Wang M. et al., 2022, West

T., Cavallero C., Ceccherini R. et al., 2022, Boscher C., Joly F., Clarisse B. et al., 2020].

1.7. Влияние химиотерапии на когнитивные функции у женщин с раком молочной железы

Многофакторность влияния ХТ на мнестические нарушения у онкологических больных, находится в стадии дискуссионного спора и до конца недостаточно изучена, на что обращало внимание множество авторов, указывая на вероятность происходящих механизмов, влияющих на когнитивную дисфункцию [Rodriguez Martin B., Fernandez Rodriguez E.J. 2020, Boscher C., Joly F., Clarisse B. et al. 2020, Huehnchen P., van Kampen A., Boehmerle W., Endres M. 2020].

Так отечественные авторы описывают основные проявления нейротоксичности «Паклитаксела», среди которых отмечают редко наблюдаемые фокальные судорожные приступы, энцефалопатию, атаксию, нарушение зрения, вегетативную нейропатию с наличием пареза кишечника и ортостатической гипотензии (ОСГ), где в основе нейротоксичности препарата лежит воздействие на «микротрубочки нейронов и швановские клетки». Данное воздействие приводит к аксональной дегенерации и процессам демиелинизации [Ткаченко Е. В., Андреев В.В., Яценко А. В. Горбунова К.В. и др. 2020].

Зарубежные авторы указывают, что мнестические нарушения могут формироваться на фоне увеличения цитокинов, что можно отнести к базовым, основополагающим в развитие данных нарушений, предполагая формирование нейровоспалительных процессов. Последующий этап может включать проникновение через ГЭБ с дисфункцией/гибелью нейронов с вовлечением клеток астроцитов, с последующщей токсичностью и процессами разрушения нейронов [Corley C., Allen A.R., 2021, Gan C., Lv Y., Zhao J. et al., 2019]. Высокий уровень ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-α был выявлен у

женщин, которые получали ХТ и выжили при проведении данной терапии [Corley C., Allen A.R., 2021, Sahu K., Langeh U., Singh C., Singh A. , 2021]. Во время курсов ХТ при исследовании изменения структур ЦНС коррелировали со стойкими морфологическими деструктивными нарушениями в гиппокампе. Авторами в последующем были выявлены признаки снижения мнестических функций [Van Dyk K., Zhou X., Small B.J. et al., 2021, Koh Y.Q., Ng D.Q., Ng C.C. et al., 2021].

Обращает на себя внимание исследование авторов, которые указывают, что мнестические и психоэмоциональные паттерны на фоне нейропротекторного лечения могут ограничить нейротоксическое влияние на нейропластические адаптивные механизмы в ЦНС, формируя паттерны новых межклеточных взаимоотношений [Hajj A., Hachem R., Khoury R. et al., 2021, Boscher C., Joly F., Clarisse B. et al. 2020, Koh Y.Q., Ng D.Q., Ng C.C. et al. 2021].

Нельзя не принять во внимание исследования по участию и формированию мнестических нарушений внеклеточных везикул (ВКВ), что имеет важное значение в патогенетических механизмах данных изменений у пациентов после ХТ. ВКВ - сферические везикулы, окруженные двойным липидным слоем, диаметром от 30 до 1000 нм, которые способны переносить БАМ (белки и т. д.). ВКВ становятся одним из важных нейромедиаторов (НМ) межклеточного взаимодействия, где гомеостаз клетки является неотъемлемой частью нормального функционирования и обладает свойствами, которые замедляют прогрессирование течения болезни. Онкологическое действие ВКВ - модулировать реакцию воспаления, участвовать в функционировании ЦНС и структурном состоянии ГЭБ. Все это формирует механизмы мнестических нарушений в период ХТ у женщин с РМЖ. ВКВ также могут влиять на межнейрональные взаимоотношения, связанные с нейропластичностью и создающих баланс стрессовых процессов, что влияет на снижение мнестических функций у пациенток, которые выжили после с-r [Koh Y.Q., Ng D.Q., Ng C.C. et al., 2021].

Диагностические возможности в настоящее время расширились, где ближняя инфракрасная спектроскопия (БИС) стала широко применяема в онкологии. Согласно литературным данным, БИС - высокочувствительный метод для обнаружения низких изменений метаболического порядка при тестировании на когнитивные возможности. БИС регистрирует изменения в гемодинамике в корковых структурах с преимущественной оценкой лобно-височных областей (с двух сторон), где основу составляет оксигенированный гемоглобин (окси-Hb) и деоксигенированный гемоглобин (дезокси-Hb) и его уровень концентрации. Данная методика БИС отражает церебральное кровоснабжение, изменение которого отражает метаболизм в данных областях. В этой связи у женщин с РМЖ после химиотерапии (до 6 месяцев) были выявлены функциональные перфузионные изменения в корковых отделах ЦНС [Duran-Gomez N., Lopez-Jurado C.F., Nadal-Delgado M. et al. 2022].

Проводимые лабораторные эксперименты с оценкой влияния ХТ подтвердили, что данная терапия у грызунов способна формировать длительные мнестические/когнитивные изменения, что позволило найти корреляционные зависимости, связанные с C-R и мнестической дисфункцией. [Lange M., Joly F., Vardy J. et al., 2019].

В экспериментальном исследовании наблюдалась дисфункция митохондрий с дисрегуляцией цитокиновых комплексов. Так, полихимиотерапия (циклофосфамид, доксорубицин, 5-фторурацил) не позволяет формированию новых нейронов в гиппокампе, что является важным в механизме нейропластичности и установлении структурных взаимоотношений для формирования наличия кратковременной памяти. [Lange M., Joly F., Vardy J. et al., 2019, Sahu K., Langeh U., Singh C., Singh A., 2021].

Так, в исследовании авторов были выявлены дозозависимые эффекты химиотерапии спустя десять лет у выживших после РМЖ женщин при использовании мультимодальной магнитно-резонансной томографии (ММРТ).

Исследование уточнило наличие истончения корковых структур, изменение микроструктуры подкорковых структур и областей, которые являются важными в принятии решений и действиях. Авторами была найдена отрицательная корреляция: результаты нейропсихологического теста были значительно лучше в тех случаях, чем больше был срок после последнего курса ХТ [Rodriguez Martin B., Fernandez Rodriguez E.J. 2020, Orszaghova Z., Mego M., Chovanec M. 2021].

Исследование другой группы авторов указывает на то, что через полгода мнестические нарушения имели четкую тенденцию к восстановлению, что свидетельствовало о позитивных результатах и указывает на то, что у женщин с меньшим количеством курсов ХТ и с более низкими дозами, мнестико-когнитивная дисфункция будет, вероятнее всего, временной [Rodriguez Martin B., Fernandez Rodriguez E.J. 2020, Huehnchen P., van Kampen A., Boehmerle W., Endres M. 2020, Orszaghova Z., Mego M., Chovanec M., 2021].

Необходимо отметить, что в исследовании авторов сниженная активация левой префронтальной коры наиболее значимо коррелировала со сложностью и степенью тяжести РМЖ. Отмечено, что мнестические, а также пространственно-гностические тесты у женщин с РМЖ после химиотерапии дают сложный, неоднозначный ответ. Проявляется определенная специфичность для ряда корковых зон. Уязвимые зоны при активации различных корковых зон во время ХТ с использованием МРТ дали четкие результаты. В настоящее время, несмотря на дискуссионность вопроса, ряд авторов выделяют префронтальную кору как наиболее частую зону повреждения, связывая это с ее уязвимостью к гемодинамическим нарушениям. Клинически это выражается в снижении когнитивных способностей (скорости обработки, памяти, внимания) и моторики. Выводы подтверждаются тестированием пациенток после ХТ, показавшим у них рост числа ошибок и снижение скорости реакции [Zhou X., Tan Y., Yu H. et al., 2022, Palmer A.C.S., Zortea M., Souza A. et al., 2020].

Авторы утверждают, что ХТ подавляет нейротрофический фактор, который критичен для роста новых клеток - новых нейронов, которые организованы в гиппокампе, необходимых для формирования памяти и обучения. Это приводит к механизмам, которые снижают процессы мотивации, запоминания, снижают уровень внимания и памяти, что напрямую связаны с гиппокампальными структурами, а также с нейрогенезом у взрослых. Хотя, справедливости ради, стоит отметить, что сохраненными остаются исполнительные функции [Zhou X., Tan Y., Yu H. et al. 2022, Palmer A.C.S., Zortea M., Souza A. et al., 2020].

Другим способом оценки функционального состояния ЦНС может являться оценка, которая связанная с такими показателями, как целостность миелиновой оболочки, диаметр аксонов, уровень и степень миелинизации, а также эффективность работы синапсов и количество ионных каналов. Все это в полной мере может отражать целостное функционирование, определяя скорость и время обработки, в том числе относящееся к объему материала и возможности переработать его во временном промежутке [Sahu K., Langeh U., Singh C., Singh A. 2021, Palmer A.C.S., Zortea M., Souza A. et al., 2020].

В своей работе исследователи обосновывают тезис о том, что химиотерапия способна инициировать процессы запрограммированной клеточной гибели и разрушать синаптические контакты между нейронами. В частности, при лечении рака молочной железы используется целый ряд препаратов, чье негативное нейротоксическое воздействие на центральную нервную систему уже подтверждено клинически. Именно эти токсические механизмы, по мнению авторов, лежат в основе повреждения нейронов и их генетического аппарата, что в конечном итоге приводит к разрывам цепочек ДНК и гибели клеток [Sahu K., Langeh U., Singh C., Singh A. 2021].

Истончение подкорковых структур, разрыв нейросетей, уменьшение метаболических процессов и кальцификация корковых структур являются результатами МРТ-исследований, что наиболее достоверно подтверждается

после ХТ. Авторы отмечают четкую корреляцию между потерей объема коры, церебральными изменениями и проводимыми курсами ХТ [Harrison R.A., Rao V., Kesler S.R., 2021].

Одним из осложнений ХТ является так называемый «мозговой туман» (МТ) - собирательное название когнитивных дисфункций. Приблизительно от 15,0% до 25,0% пациенток с РМЖ, прошедших ХТ, будут иметь признаки когнитивной дисфункции через несколько лет после лечения, по сравнению с примерно 10,0% выживших после РМЖ, которые не получали ХТ [O'Shaughnessy J.A., 2002]. Когнитивные нарушения, вызванные химиотерапией (КНВХ), относятся к снижению эффективности выполнения различных нейропсихологических задач, потери концентрации и мнестическим проблемам после проведенной ХТ. Нет единого мнения по поводу определения и диагностических критериев когнитивного потенциала, однако данное осложнение вызывает озабоченность в связи с тем, что выживаемость пациентов после ХТ неуклонно растет, а КНВХ негативно влияют на качество жизни пациентов [Cascella M, Di Napoli R, Carbone D et al., 2018], так как при тяжелых формах КНВХ приводит к полной дезадаптации в повседневной жизни.

Множество исследований доказывают, что оценка мнестических и пространственно-гностических нарушений у пациенток с РМЖ на фоне ХТ приобретает важное диагностическое значение, так как меняет социальную и профессиональную жизнедеятельность больных. Токсическое действие используемых ХТ-препаратов потенциально способно воздействовать на когнитивную функцию ЦНС после терапии, формируя ряд аффективных нарушений, опосредованно связанных с лечением и состоянием, где формирующаяся тревога, депрессия и нарушение сна могут стать как первичным проявлением, так и усугублять течение заболевания вследствие сформировавшейся тревожности по поводу РМЖ. Как следствие, перед специалистами стоит конкретная задача, в основе которой лежит максимально

ранняя диагностика мнестических нарушений, что диктует использование скрининговых тестов на выявление высших корковых дисфункций, что послужит преддверием к помощи данной категории больных. Следующим шагом становится необходимость в проведения мероприятий по реабилитации, где использование КПТ с вовлечением и применением фармакотерапии, а также мотивация на улучшение собственных резервов позволит избежать ранних мнестических дефицитов и вернуть пациента к социально-профессиональной деятельности, что само по себе снижает нагрузку на здравоохранение и улучшает КЖ пациентов с РМЖ.

1.8. Психоневрологические осложнения при использовании химиотерапии при РМЖ

На современном этапе терапия РМЖ добилась больших успехов, позволяя улучшить исход заболевания даже на последних стадиях, однако последствия фармакотерапии оставляют желать лучшего. Наиболее частыми осложнениями, возникающими после проводимой ХТ, становятся такие проявления, как дисменорея, онемение, жжение, боль и слабость в области кистей и стоп, кардиомиопатия [Wampler M.A., Hamolsky D., Hamel K. et al. 2005], нарушение когнитивных функций [Rodríguez Martín B., Fernández Rodríguez E.J., Rihuete Galve M.I. et al., 2020], астеновегетативная симптоматика [Swayampakula AK, Alkhouri N, Haut MW et al. 2007, Mezei T, Hajdu M., Czigléczki G. et al.,2020] не имеющие при этом четкой систематизации.

В исследовании авторов (Каменская О. В., Клинкова А. С., Самойлова Е. А., 2022) была сделана оценка уровня тревожности у 138 женщин с РМЖ по опроснику генерализованного тревожного расстройства (ГТР) (Generalized Anxiety Disorder - GAD-7) до операции, а также проведена оценка КЖ по результатам опросника SF-36 и дана оценка наличия и выраженности

депрессивного синдрома по опроснику здоровья пациента и уровню депрессивных расстройств (Patient Health Questionnaire 9 - PHQ-9).

Авторами было отмечено, что уровень КЖ соответствовал среднему по шкале физического здоровья (ФЗ), составляя в среднем 50 баллов, и по шкале психоэмоционального здоровья (ПЭЗ), составляя 44 балла. Было выявлено, что наличие клинически существенных проявлений тревоги и депрессии оказывает независимое отрицательное влияние на ПЭЗ, а сочетание клинически значимых тревожно-депрессивных проявлений отрицательно влияет на ФЗ. Авторы пришли к выводу, что распространенность генерализованного тревожного расстройства у больных с РМЖ составила 14,0%, сочетанных расстройств тревожно-депрессивного характера – 13,0%, а значимая депрессия – 25,0%. Выраженность тревоги/тревожных нарушений коррелировала со стадией РМЖ; депрессии/депрессивных нарушений - со стадией РМЖ и наличием ОНМК в анамнезе. В то же время тревожно-депрессивные проявления оказывали негативное независимое влияние на ФЗ и ПЭЗ по шкалам КЖ [Каменская О. В., Клинкова А. С., Самойлова Е. А., 2022].

В другой статье (Sergienko E.A., et al., 2023), посвященной результатам исследования, где сопоставлялись возраст (по субъективной оценке) и здоровье у женщин с РМЖ (по субъективной оценке), оценивалась прогностическая значимость исхода заболевания. Анализ литературы показал, что субъективный возраст является предиктором смерти, психического благополучия, оценки жизненных перспектив (приближения смерти), возможности преодоления тяжелой психологической травмы (онкологическое заболевание). В исследование были включены 170 женщин, средний возраст которых составил 56,5 лет, с диагнозом РМЖ (разные стадии). Обобщая полученные данные, следует отметить, что женщины, которые ощущают субъективный, а не свой хронологический возраст, обращаются к собственным ресурсам, и в целом их субъективная оценка здоровья связана с ролевым

функционированием, основанным на эмоциональном состоянии и общем ПЭЗ. У женщин с адекватным восприятием своего возраста имеются проблемы с ролевым функционированием, связанные с ФЗ, а также у женщин, которые чувствуют себя старше своих лет. Результаты данного исследования расширяют представление о потенциальных предикторах течения РМЖ; кроме того, эти результаты могут быть использованы для построения прогноза течения заболевания и его исхода [Sergienko E.A., Tsiring D.A., Pakhomova Ya. N., Ponomareva I.V., 2023].

Наибольший интерес представляют неврологические осложнения, которые формируются как при монохимиотерапии, так и при сочетанном применении фармакопрепаратов. В этой связи к числу наиболее частых распространенных осложнений можно отнести периферическую невропатию (ПН) [Pereira S, Araújo N, Fontes F et al. 2023; van de Graaf DL, Mols F, Smeets T et al.2023; Brewer JR, Morrison G, Dolan ME et al.2015; Brewer JR, Morrison G, Dolan ME et al.2016; Mustafa Ali M, Moeller M, Rybicki L et al., 2017; Bao T, Basal C, Seluzicki C et al. 2016; Stubblefield MD, McNeely ML, Alfano CM et al. A., 2012; Rivera DR, Ganz PA, Weyrich MS et al.2018; Printz C., 2018].

Неврологические расстройства могут осложнять течение лечения и реабилитацию пациентов, приводя к снижению дозы препарата или временному отказу от терапии [Fukada I, Ito Y, Kobayashi K et al., 2017], что уменьшает эффективность проводимой ХТ, продлевая тем самым лечение. Число расстройств неврологического профиля растет, поскольку большинство эффективных противораковых препаратов обладает нейротоксичными свойствами. Следует также принять во внимание нарастание неврологической симптоматики вследствие увеличения продолжительности жизни у пациентов с РМЖ и общей выживаемости [Wickham R., 2007].

Наблюдались изменения белого вещества головного мозга, а именно снижение фракционной анизотропии, которое связано со снижением когнитивных функций спустя 3 - 5 месяцев после ХТ по сравнению с исходным

уровнем. В то же время начальные изменения белого вещества и снижение когнитивной деятельности в группе молодых пациентов, переживших РМЖ, регрессировали лишь спустя 3 - 4 года после начала лечения [Billiet T, Emsell L, Vandenbulcke M et al., 2018].

Исследования, проведенные в группе выживших с РМЖ, прошедших ХТ, с оценкой нейронального потенциала (регистрация ЭЭГ), позволили уточнить, что снижение активности электроэнцефалографических показателей является потенциальным фактором, указывающим на развитие КНВХ [Melara RD, Root JC, Edelman JA, et al. 2024]. В исследовании использовался тест на внимание (ANT-R) для изучения эффектов МТ до и после лечения. Согласно результатам теста, МТ значительно увеличился после лечения у пациенток. В ANT-R пациенты реагировали медленнее, чем контрольная группа. Повышенный МТ был связан с более слабой бдительностью и более слабым тормозным контролем внимания, особенно у пациенток после лечения. Данное исследование впервые продемонстрировало патологическое влияние РМЖ и ХТ на формирование симптомов МТ, указав на изменения относительного баланса возбуждающих и тормозных синаптических контактов.

Другим, наиболее частым симптомом у больных РМЖ после ХТ является астения. Согласно результатам пилотного исследования, у пациентов при лечении доцетакселом астения составляла более 3 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Дистресс оценивался с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), а качество жизни — с помощью FACT-F. Было выявлено, что проведение ХТ с метилфенидатом переносилось больными лучше, чем ХТ без использования метилфенидата с точки зрения астении и качества жизни; в то же время не было выявлено существенных различий по показателям дистресса [Melara RD, Root JC, Edelman JA, et al. 2024].

Анализ исследований по РМЖ показал наличие положительной корреляции между проведенной химиотерапией и наличием нервно-

психических проявлений у этих больных. И здесь необходимо стратегически рекомендовать применение нейропротекции для возможного предотвращения токсического влияния на высшую корковую деятельность, а следовательно - мнестических и гностических нарушений в отдаленном периоде у пациентов после проведенной ХТ при РМЖ и улучшения трофики корково-подкорковых структур.

Несмотря на многочисленные исследования в данном направлении, на сегодня остаются нераскрытыми ряд вопросов, требующих их более глубокого изучения. Не в полной мере описаны когнитивные нарушения при использовании ХТ и то, на каком этапе проводимой терапии может формироваться когнитивный дисбаланс; как влияет проводимая ХТ на процессы, связанные с демиелинизацией; влияет ли количество проведенных курсов ХТ на данные изменения и как протекают процессы адаптации при использовании ХТ у женщин с РМЖ. В том числе не раскрыты возрастные особенности неврологических нарушений, что придает особое значение формированию протоколов нейропротективной терапии. Все эти и другие вопросы по проблеме РМЖ легли в основу проводимого исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика больных

Данное исследование было проведено в рамках научно исследовательской работы кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Ставропольского государственного медицинского университета Минздрава России. Нами было отмечено, что на фоне проводимой ХТ у женщин с РМЖ пациенты указывали в своих жалобах на наличие других субъективных ощущений, среди которых такие, как снижение концентрации внимания, забывчивость, в ряде случаев «мозговой туман», нарушение сна, что послужило основой для детализации и уточнения данных проявлений. В этой связи нами было проведено исследование, сутью которого явилась оценка и анализ состояния когнитивной сферы у женщин с РМЖ, которым проводилась неоадъювантная ХТ, а также определение того, имеют ли эти субъективные проявления зависимость от количества проводимых курсов ХТ.

Рак молочной железы злокачественное новообразование, которое развивается из железистой ткани молочной железы. Наименование и код по МКБ-10: «Злокачественное новообразование ткани молочной железы» С50.

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

Нами было обследовано 139 женщин с диагнозом «рак молочной железы» в соответствии с Международной классификацией РМЖ по признакам TNM (VIII пересмотра, 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 было сформировано 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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

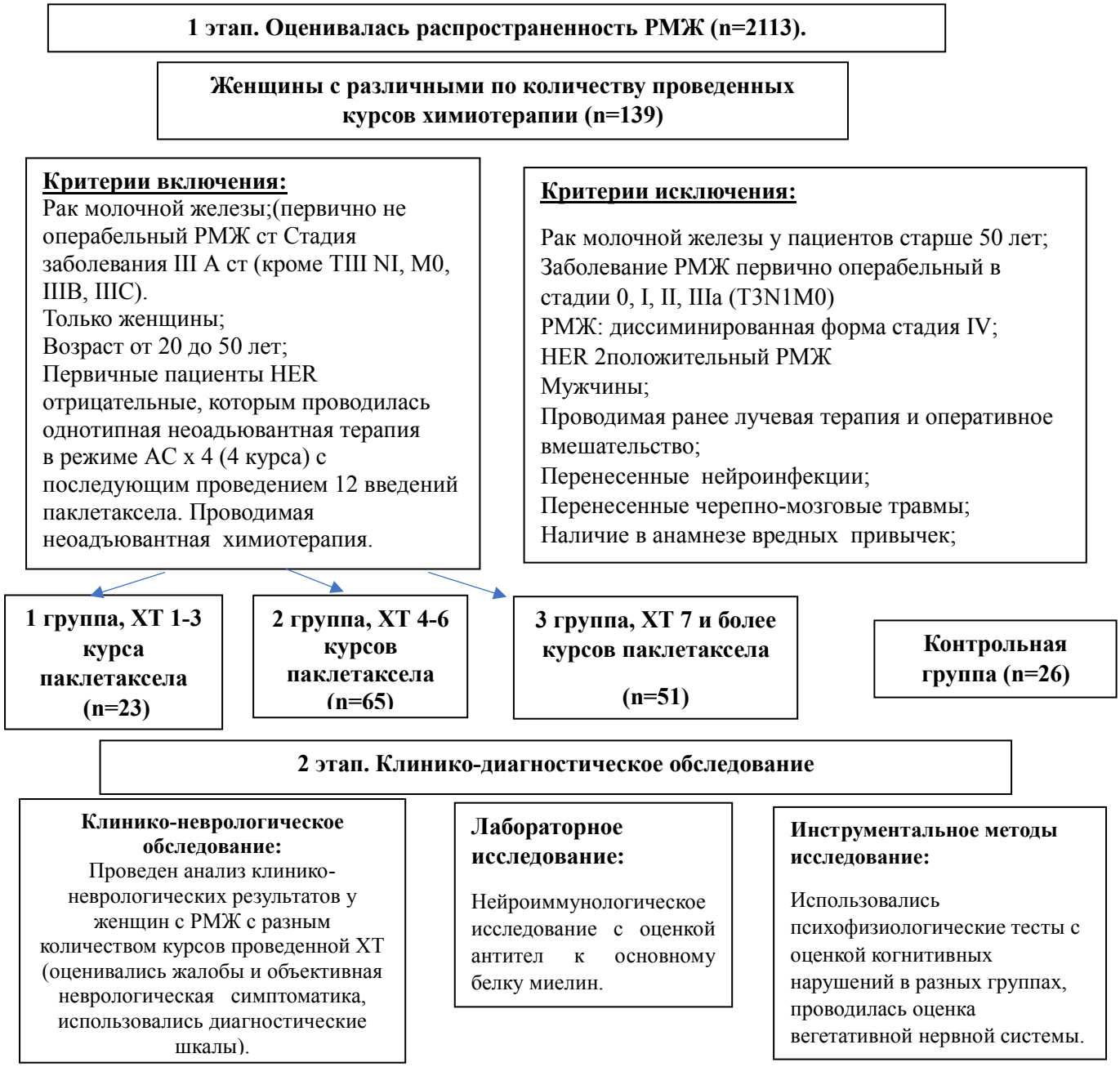


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для наглядности в таблице 1 представлено распределение женщин с РМЖ по возрасту и исследуемым группам.

Таблица 1 - Описательная статистика категориальных переменных

Показатели	Лет/группы	Абс.	%	95% ДИ
Возраст	20-29 лет	54	32,7	25,6 – 40,5
	30-39 лет	99	60,0	52,1 – 67,5
	40 и старше лет	12	7,3	3,8 – 12,4
Группы	1 группа	23	13,9	9,0 – 20,2
	2 группа	65	39,4	31,9 – 47,3
	3 группа	51	30,9	24,0 – 38,6
	контрольная группа	26	15,8	10,6 – 22,2

Нами был проведен анализ возраста в зависимости от группы, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Анализ возраста в зависимости от группы

Показатель	Лет	Группы				p
		1 группа	2 группа	3 группа	контрольная группа	
Возраст	20-29 лет	12 (52,2)	24 (36,9)	16 (31,4)	2 (7,7)	p 1 группа – контрольная группа = 0,06 p2 группа – контрольная группа = 0,07 p3 группа – контрольная группа = 0,055
	30-39 лет	9 (39,1)	41 (63,1)	34 (66,7)	15 (57,7)	
	40 и старше лет	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (2,0)	9 (34,6)	

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

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 $p = 0,055$. Наиболее наглядно проведенный анализ возраста в зависимости от группы продемонстрирован на рисунке 2.

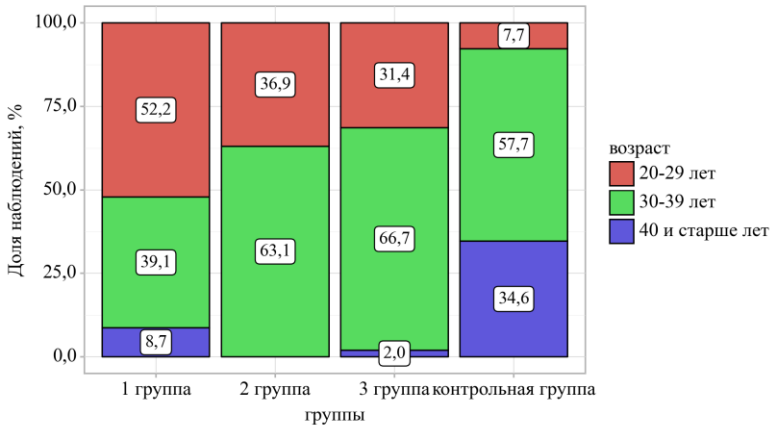


Рисунок 2 – Анализ возраста женщин с РМЖ в зависимости от группы.

В таблице 3 представлены сопоставления количества курсов ХТ в зависимости от исследуемой группы.

Таблица 3 – Анализ количества курсов химиотерапии в зависимости от группы

Показатель	Количество курсов ХТ	Группы				p
		1 группа	2 группа	3 группа	контрольная группа	
Количество курсов ХТ	1-3 курса	23 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	4-6 курса	0 (0,0)	65 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	7 и более курса	0 (0,0)	0 (0)	51 (100,0)	0 (0,0)	
	контрольная группа	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (100,0)	

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

При оценке количества курсов ХТ в зависимости от группы были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) относительно группы контроля.

Всем больным проводилась неоадъювантная терапия (химиотерапия), которая применяется перед оперативным вмешательством после проведения онкологического консилиума, где принималось решение о проведении ХТ.

В качестве неоадъювантной терапии применялась только химиотерапия с использованием паклитаксела в дозе 80мг/м^2. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,6 %. Вспомогательные вещества: кислота лимонная безводная, этанол безводный, макроголглицерина рицинолеат; для каждого больного с РМЖ доза подбиралась индивидуально. Неоадъювантная терапия не включала гормонотерапию, а также комбинацию химиотерапии с таргетной и иммунотерапией.

В соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными МЗ РФ, применялась только химиотерапия с использованием схемы АСх4 →Рх12

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*

что преследовало целью использование медикаментозного воздействия для уменьшения новообразования и формирования условий, благоприятных для проведения возможной предстоящей операции.

Для реализации поставленной цели исследования всем пациентам проводилось клинико-диагностическое обследование, включающее сбор анамнестических данных, жалоб, терапевтический и неврологический осмотр. В оценку состояния пациентов входил осмотр онколога, терапевта, невролога.

В структуру нейрофизиологического исследования пациенткам входила оценка когнитивного статуса, оценка вегетативного баланса, 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 III A (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 кроме (АСх4, паклитаксел Рх12);
- Мужчины;
- Проводимая ранее лучевая терапия и оперативное вмешательство;
- Перенесенные нейроинфекции;
- Перенесенные черепно-мозговые травмы;
- Наличие в анамнезе вредных привычек.

2.2. Методы исследования пациентов

Исследование составили методы, позволяющие количественно отразить мнестические и психоэмоциональные нарушения, баланс вегетативного обеспечения с учетом проведенных курсов ХТ у больных с диагнозом РМЖ.

Для этого у пациентов с РМЖ были использованы неврологические, онкологические, нейрофизиологические и лабораторные методы исследования. Все исследования, в том числе и клинико-лабораторные проводились на базе Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера (СККОД).

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

Международная классификация рака молочной железы основывается на подразделении злокачественных опухолей груди на стадии по признакам TNM (первые буквы от латинских слов «опухоль», «лимфатический узел», «метастазы»).

Международная классификация опухолей, которая в настоящее время используется во всем мире, состоит из 3 параметров:

T (tumor) – размер и состояние первичного опухолевого очага;

N (nodus) – состояние близлежащих лимфатических узлов;

M (metastasis) – наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Каждый из этих критериев имеет свои характеристики, от чего и зависит принадлежность к конкретной стадии. Все больные в исследовании соответствовали стадии IIIA (кроме T3N1M0), IIIБ и IIIC.

Для уточнения состояния онкопроцесса в молочной железе всем пациентам проводилась цифровая маммография (Giotto IMAGE 3D, 2020г). Изображение выводится в цифровом формате на компьютер. Это позволяет копировать результат, увеличивать участки молочной железы, а доза облучения на цифровых аппаратах снижена (Цовьянов А.Г. с соав., 2020).

При объективном осмотре пациентов с РМЖ нами уделялось внимание данным анамнеза: возрасту, началу онкологического процесса, его длительности, степени переносимости ХТ. Особое внимание было уделено анализу неврологических проявлений (субъективных и объективных симптомов) у женщин с РМЖ с учетом количества проведенных курсов ХТ, так как это определяло выборку и формирование соответствующих групп, что описано выше. Все запланированные наблюдения и исследования проведены в полном объёме по всем методикам.

Больные с РМЖ дополнительно в ряде случаев обследовались врачами смежных специальностей: эндокринологом, терапевтом, офтальмологом, кардиологом. Полученная информация вводилась в специальную «Карту комплексного обследования», что соответствовало целям и задачам исследования, включая такие разделы, как паспортная часть, анамнез, субъективные и объективные данные пациента, локальный онкологический и неврологический осмотр, показатели нейрофизиологических методов исследования, результаты используемых психометрических шкал.

Объективные клинико-неврологические симптомы у женщин с РМЖ оценивались по методике А.П. Скоромец (2013), где использовался традиционный подход, включающий анализ клинического состояния с оценкой иннервации черепными нервами. Классический анализ пирамидной симптоматики (мышечный тонус, наличие трофических нарушений, сухожильные рефлексы, патологические рефлексы, оценка вестибулярных и мозжечковых нарушений, а также вегетативные проявления с нарушениями в сенсорной сфере) являлись основой результатов, на которых строилась концепция неврологических проявлений и нарушений при использовании ХТ у женщин с РМЖ.

Сложная зрительно-моторная реакция (СЗМР).

Методика СЗМР применялась для объективной оценки мнестических и гностических компонентов высших корковых функций у женщин с раком молочной железы. В ходе тестирования участницы должны были реагировать на световой сигнал, представленный в виде индикаторов «красный/зелёный». Были проанализированы следующие количественные параметры: стабильность ответных реакций, время реакции и число ошибок на предъявленный стимул. Эти показатели использовались для комплексной количественной оценки когнитивного потенциала. Прибор «УПФТ-1/30 «Психофизиолог»» компании «Медиком МТД» г. Таганрог, 2018 год.

Прибор позволяет автоматически последовательно в случайном порядке предъявлять около 70 сигналов.

На приборной панели располагаются светодиоды, которые с определенной заданной программой загораются в различной последовательности. В программу автоматически программой заложена функция регистрации времени реакции, количества допущенных ошибок, пропусков предъявленных сигналов, ошибочных ответов или реакций испытуемого с количеством преждевременных ответов. Задача испытуемого - реагировать на предъявляемые стимулы нажатием на кнопки «ДА»/«НЕТ», которые размещены по краям прибора УПФТ, где красный сигнал - это «НЕТ», а зеленый цвет – это «ДА».

Анализировались следующие показатели: 1) минимальное время реакции, 2) максимальное время реакции, 3) количество предъявленных стимулов, 4) интегральный показатель надежности, 5) уровень активации ЦНС, 6) оценка уровня активации ЦНС, 7) число пропущенных стимулов, 8) число упреждающих реакций, 9) суммарное число ошибок, 10) уровень безошибочности, 11) среднее временя реакции, 12) уровень быстродействия, 13) скорость времени реакций, 14) уровень стабильности реакций, 15)

минимальное временя реакций, 16) максимальное временя реакции, 17) уровень функционального состояния.

Тест «Вариационная кардиоинтервалометрия» (ВКМ) - проведение теста ВКМ проводилось по стандартной методике на приборе «УПФТ-1/30 «Психофизиолог»» компании «Медиком МТД» г. Таганрог, 2018 год.

Электрокардиограмма и 2-е отведение являлось стандартным данного теста. Встроенная программа прибора определяла качественное/количественное состояние кардиоциклов. Финальное заключение проводилось и записывалось автоматически с последующим табличным анализом ВРС.

Показатели ВРС: 1) частота сердечных сокращений (ЧСС), 2) вариационный размах, 3) уровень вариабельности, 4) медиана, 5) мода, 6) амплитуда моды, 7) индекс напряжения, 8) количество анализируемых RR-интервалов, 9) общая мощность спектра, 10) мощность медленных волн второго порядка, 11) вегетативные нарушения (диагностический коэффициент). Цифровой и количественный анализ прибором проводился автоматически. В том числе анализировались дополнительные параметры вегетативного обеспечения: средняя длительность RR-интервалов, СКО (среднеквадратичное отклонение), уровень ЧСС, уровень вариабельности, индекс напряжения, анализ минимальной длительности RR-интервала, анализ максимальной длительности RR-интервала. Данные показатели также анализировались и сопоставлялись.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (шкала MoCA).

Широко используемый скрининговый тест для выявления когнитивных нарушений - «Монреальская шкала оценки когнитивных функций» (шкала MoCA) [Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005)]. Шкала была валидирована для выявления лёгких когнитивных нарушений (ЛКН). Используемый тест содержит 30 пунктов. Проводится в течении десяти минут. Базовые критерии

шкалы МоСа позволяют оценить кратковременную память, функции анализа и исполнения заданной задачи, тестирование внимания/концентрации. Наглядно тест представлен на рисунке 3.

Шкала МоСА

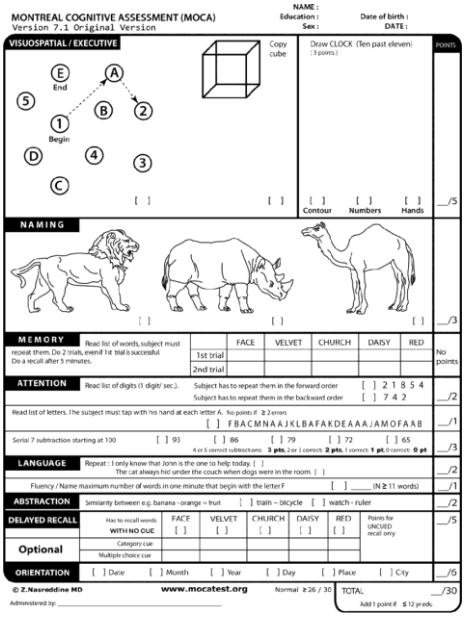


Рисунок 3 – Шкала МоСА.

Заключение, при выполнении теста, если испытуемый набирает 26 баллов и более, тест считается пройденным и когнитивной дисфункции у пациента не наблюдается. При выполнении теста с набором менее 26 баллов, наличие данного результата указывает на снижение когнитивных функций.

«Шкала депрессии А. Т. Бека (взрослый вариант)»

Для уточнения уровня возможных скрытых депрессивных состояний в работе использовалась «шкала депрессии Бека». «Шкала депрессии А. Т. Бека (взрослый вариант)» состоит из 21 вопроса с 4 вариантами утверждений, на которые обследуемый дает один ответ». Фрагмент теста представлен на рисунке 4.



Таблица

Госпитальная шкала тревоги и депрессии*

Т	**Я испытываю напряженность, мне не по себе**	**Т**	**Беспокойные мысли крутятся у меня в голове**
3	Все время	3	Постоянно
2	Часто	2	Большую часть времени
1	Время от времени, иногда	1	Время от времени и не так часто
0	Совсем не испытываю	0	Только иногда
Д	**То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство**	**Д**	**Я испытываю бодрость**
		3	Совсем не испытываю
0	Определенно так	2	Очень редко
1	Наверное, это так	1	Иногда
2	Лишь в очень малой степени это так	0	Практически все время
3	Это совсем не так		
Т	**Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться**	**Т**	**Я легко могу сесть и расслабиться**
		0	Определенно это так
3	Определенно это так, и страх очень сильный	1	Наверное это так
2	Да, это так, но страх не очень сильный	2	Лишь изредка это так
1	Иногда, но это меня не беспокоит	3	Совсем не могу
0	Совсем не испытываю		
Д	**Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное**	**Д**	**Мне кажется, что я стал практически все делать очень медленно**
0	Определенно это так	3	Практически все время
1	Наверное, это так	2	Часто
2	Лишь в очень малой степени это так	1	Иногда
3	Совсем не способен	0	Совсем нет
Д	**Я не слежу за своей внешностью**	**Т**	**Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь**
3	Определенно это так	0	Совсем не испытываю
2	Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно	1	Иногда
		2	Часто
1	Может быть, я стал меньше уделять этому внимание	3	Очень часто
0	Я слежу за собой так же, как и раньше		
Т	**Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться**	**Т**	**У меня бывает внезапное чувство паники**
3	Определенно это так	3	Очень часто
2	Наверное, это так	2	Довольно часто
1	Лишь в некоторой степени это так	1	Не так уж часто
0	Совсем не испытываю	0	Совсем не бывает
Д	**Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения**	**Д**	**Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы**
0	Точно так же, как и обычно	0	Часто
1	Да, но не в той степени, как раньше	1	Иногда
2	Значительно меньше, чем обычно	2	Редко
3	Совсем так не считаю	3	Очень редко

Пациенту необходимо отметить те утверждения, с которыми он согласен. Подсчитывается сумма баллов по каждой шкале отдельно: шкала «Д» (депрессия) и шкала «Т» (тревога).
Оценка результатов:
от 0 до 5 — отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии;
от 6 до 10 баллов — наличие субклинически выраженной (легкой) тревоги или депрессии;
от 11 до 12 баллов — средневыраженная депрессия или тревога;
13 и выше — клинически выраженная (тяжелая) тревога или депрессия.

** Е. С. Акарачкова. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике // Лечащий Врач. 2010. № 10.*

Рисунок 4 - фрагмент теста «Шкала депрессии А. Т. Бека (взрослый вариант)»

Суммация полученных ответов составляет полученный результат после проведения теста.

«Суммируется общий балл:

0-9 б. соответствует отсутствию депрессивных симптомов;

10-15 б. соответствует легкой депрессия (субдепрессия);

16-19 б. соответствует умеренной депрессии;

20-29 б. соответствует выраженной депрессии (средней тяжести);

30-63 б. соответствует тяжелой депрессии» [Beck A. T. et al. An Inventory for Measuring Depression //Archives of general psychiatry. – 1961].

«Шкала Ч. Д. Спилбергера».

Принимая во внимание, что РМЖ у женщин молодого возраста является сильным психотравмирующим фактором, формируя состояние тревожности, данное обстоятельство является во всех случаях практически облигатной частью у женщин с раком молочной железы. В этой связи единственной методикой, позволяющей дифференцировано измерять «тревожность» и как «личностное свойство», и как «состояние» является «Шкала Ч. Д. Спилбергера». Наглядно фрагмент теста представлена на рисунке 5.

Фамилия _____ Дата _____

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете обычно. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет.	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
21. Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22. Я очень легко устаю	1	2	3	4
23. Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24. Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие	1	2	3	4
25. Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26. Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27. Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28. Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2	3	4
29. Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30. Я вполне счастлив	1	2	3	4
31. Я принимаю все близко к сердцу	1	2	3	4
32. Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33. Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34. Я стараюсь избегать критических ситуаций	1	2	3	4
35. У меня бывает хандра	1	2	3	4
36. Я доволен	1	2	3	4
37. Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38. Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу забыть о них	1	2	3	4
39. Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40. Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Рисунок 5 – фрагмент теста Ч. Д. Спилбергера.

Разграничительная шкала определяет следующие показатели:

«- высокая тревожность составляет 46 баллов и более;

- умеренная тревожность 31 - 45 баллов;

- низкая тревожность менее 30 баллов» [Костина Л. М. Методы диагностики тревожности. 2006].

Для оценки процессов демиелинизации вследствие проводимой химиотерапии проводилось исследование с оценкой наличия антител к основному белку миелина (ОБМ), методом иммуноферментиого анализа, разработанный Ястребовой Н.Е. и Ванеевой Н.П. (2002).

2.3. Методы статистической обработки данных

Обработку полученных данных осуществляли с использованием персонального компьютера (ПК) на базе процессора IBM. Статистический анализ проводили в среде программного пакета StatTech 2.5.8 (ООО «Статтех», Россия, 2025). На первом этапе анализа для количественных признаков рассчитывали показатели описательной статистики. Результаты

представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) — M±SD. Проверку нормальности распределения количественных данных выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка (или Колмогорова–Смирнова, в зависимости от объема выборки). В зависимости от вида распределения для дальнейшего анализа применялись параметрические и непараметрические методы. Оценку взаимосвязей между изучаемыми явлениями проводили с помощью корреляционного анализа: при нормальном распределении признаков использовали коэффициент корреляции Пирсона, в противном случае — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения двух независимых групп по количественным показателям применяли параметрический t-критерий Стьюдента (при соответствии данных закону нормального распределения) или непараметрический U-критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Сравнение трех и более независимых групп осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Различия и связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-неврологическая характеристика обследованных больных с раком молочной железы

Анализ субъективных данных позволяет отметить, что в исследованных группах жалобы, связанные с когнитивной дисфункцией, носили различный характер. Обращало на себя внимание то, что пациентки с РМЖ не в полной мере оценивали имеющийся у них когнитивный дефицит. При тщательном сборе анамнеза и выявлении жалоб у больных были выявлены следующие субъективные проявления: снижение концентрации внимания, снижение памяти на текущие события, забывчивость, которую больные не замечали трудности при подборе слов во время разговора, быстрая забывчивость прочитанного, чувство тревоги и проявления депрессии.

В этой связи в нашем исследовании был сделан акцент преимущественно на оценке нарушений когнитивной сферы у больных с РМЖ, количество курсов ХТ у которых были разные. Данные, полученные в ходе исследования, указывали на наличие когнитивных нарушений у женщин с РМЖ.

Наряду с вышеперечисленными жалобами, вторыми по частоте были субъективные ощущения, связанные с общей слабостью, апатией, нежеланием думать («мозговой туман»), снижением активности, сонливостью и проявлениями заторможенности. В том числе среди когнитивных нарушений у больных были отмечены жалобы на забывчивость в отношении недавних событий, происшествий, имен и фамилий.

Снижение концентрации внимания проявлялось в виде сложности сосредоточиться на одном деле или быстрого истощения (нежелания больше заниматься этим делом или неспособности долго быть усидчивыми при выполнении конкретного задачи), что приводило к тому, что больные часто отвлекались и/или находили причины не заниматься им в дальнейшем.

Таблица 4 - Субъективные проявления у женщин с РМЖ в различных исследуемых группах

Основные жалобы пациентов с РМЖ	Группы с различным по количеству проведенных курсов химиотерапии								
	1 группа		2 группа		3группа		Контроль		P
	n=23	%	n =65	%	n= 51	%	n=26	%	
Онемение в кистях/стопах	3	13	15	23,1	16	31,4	0	0	<0,01
Парестезии в кистях рук	4	17,3	17	26,1	17	33,3	2	7,6	<0,01
Снижение концентрации внимания	5	21,7	16	24,6	19	37,2	2	7,6	<0,032
Забывчивость	6	26,1	20	30,7	22	43,1	3	11,5	<0,008
Снижение памяти	2	8,6	14	21,5	19	37,2	2	7,6	<0,007
Трудно подобрать слова в разговоре	4	17,3	15	23,1	17	33,3	1	3,8	<0,029
Чувство тревоги	2	8,6	20	30,7	17	33,3	2	7,6	=0,017
Проявление депрессии	5	21,7	25	38,4	27	52,9	3	11,5	<0,002
Общая потливость	2	8,6	10	15,3	13	25,4	2	7,6	=0,135
Общая слабость	2	8,6	19	29,2	21	41,1	1	3,8	<0,05
Апатичность	1	4,3	8	12,3	13	25,4	0	0	<0,05
Тремор конечностей	1	4,3	4	6,1	5	9,8	0	0	>0,05
Головные боли	19	82,6	22	33,8	24	47,1	3	11,5	<0,01
Чувство тяжести в голове,	9	39,1	18	27,9	20	39,2	3	11,5	>0,05
Сонливость	7	30,4	21	32,3	28	54,9	2	7,6	<0,001
Головокружения	3	13	15	23,1	16	31,3	1	3,8	=0,039
Возможно неустойчивость при ходьбе	1	4,3	6	9,2	9	17,6	0	0	=0,068
Заторможенность	2	8,6	18	27,9	19	37,2	3	11,5	>0,05
Сонливость в течении дня	5	21,7	16	24,6	19	37,2	2	7,6	<0,01
Нарушение сна	2	8,6	5	7,7	7	13,7	1	3,8	=0,099

Продолжение таблицы 4									
Отдышка	3	13	9	13,8	14	27,4	2	7,6	>0,05
Тахикардия	2	8,6	15	23,1	14	27,4	2	7,6	>0,05
Приливы жара	6	26,1	15	23,1	19	37,2	2	7,6	>0,05
Снижение либидо	5	21,7	11	16,9	14	27,4	2	7,6	=0,219

Ряд больных отмечали нарушения процессов мышления, где доминировали проблемы, связанные с замедлением мыслительной деятельности, а также речевые сложности, обусловленные трудностью подбора слов при разговоре и выражения мыслей.

Наиболее подробно субъективные проявления у женщин с разным количеством проведенных курсов химиотерапии представлены в таблице 4.

Был проведен анализ симптома «снижение концентрации внимания» в зависимости от группы. Таблица 5.

Таблица 5 – Сопоставление симптома «снижение концентрации внимания» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	Группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Снижение концентрации внимания	нет	24 (92,3)	18 (78,3)	49 (75,4)	32 (62,7)	p<0,032* Контрольная группа – 3 группа = 0,035
	да	2 (7,7)	5 (21,7)	16 (24,6)	19 (37,3)	

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

При сопоставлении симптома «снижение концентрации внимания» в исследуемых группах он встречался чаще, чем в группе контроля. Были установлены статистически значимые различия (p = 0,032). В 3 группе статистически значимые различия составили (p= 0,035). Рисунок 6.

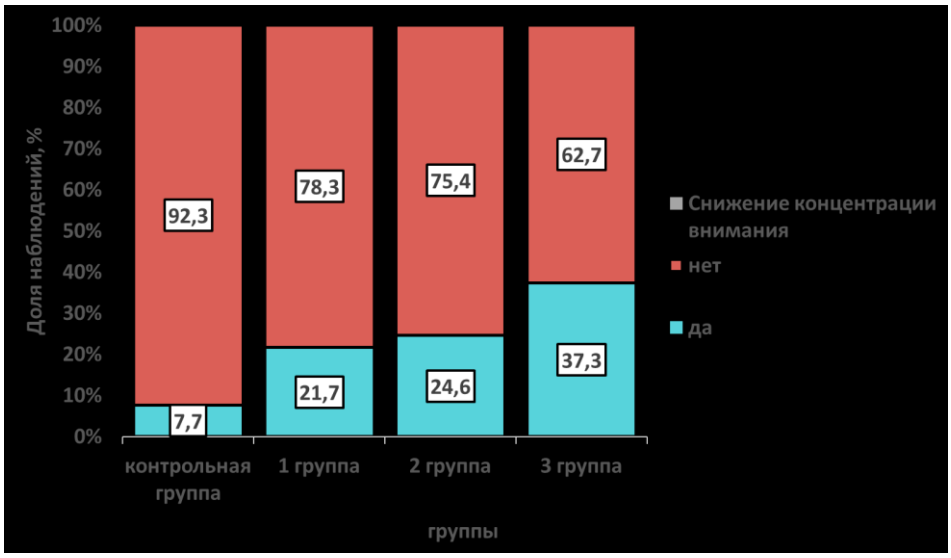


Рисунок 6 – Анализ симптома «снижение концентрации внимания» в зависимости от группы.

Оценка зависимости симптома «снижение концентрации внимания» от проводимый курсов ХТ была выполнена с помощью метода линейной регрессии. Таблица 6.

Таблица 6 – Анализ симптома «снижение концентрации внимания» в зависимости от группы

	B	Стд. ошибка	t	p
Пересечение/группы	0,077	0,084	0,913	0,363
1 группа	0,140	0,123	1,142	0,255
2 группа	0,169	0,100	1,697	0,092
3 группа	0,296	0,104	2,854	0,005*

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

Анализ исследования указывает, что при переходе к 1 группе следует ожидать увеличения симптома «снижение концентрации внимания» на 0,14.

При переходе симптома к 2 группе, следует ожидать увеличения симптома «снижение концентрации внимания» на 0,17. При переходе симптома к 3 группе следует ожидать увеличения симптома «снижение концентрации внимания» на 0,296. Полученная регрессионная модель характеризуется (k) коэффициентом корреляции (rxy = 0,224). Это соответствует слабой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой (p = 0,04). Полученная модель объясняет 5,0% наблюдаемой дисперсии симптома «снижение концентрации внимания» указывая на тот факт, что с увеличением числа курсов ХТ увеличивается выраженность симптома «снижение концентрации внимания».

Симптом «забывчивость» в зависимости от группы представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Анализ симптома «забывчивость» в зависимости от группы

Показатель	Категории	Симптом «забывчивость»			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
группы	Контрольная группа	0,00	0,00 – 0,00	26	p <0,008* 3 группа – контрольная группа = 0,006
	1 группа	0,00	0,00 – 0,50	23	
	2 группа	0,00	0,00 – 1,00	65	
	3 группа	0,00	0,00 – 1,00	51	

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

Согласно полученным данным при оценке симптома «забывчивость» в зависимости от группы, нами были выявлены статистически значимые различия (p=0,008) в увеличении выраженности симптома в группах пациентов, проходящих курс ХТ. Рисунок 7.

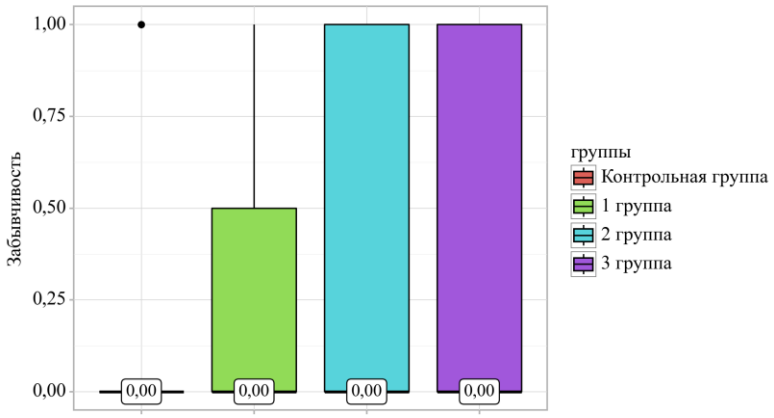


Рисунок 7 – Сопоставление симптома «забывчивость» в зависимости от группы

Оценка зависимости симптома «забывчивость» от проводимых курсов ХТ была выполнена с помощью метода линейной регрессии. Таблица 8.

Таблица 8 – Сравнение симптома «забывчивость» в зависимости от группы

	B	Стд. ошибка	t	p
Пересечение/группы	0,115	0,090	1,279	0,203
1 группа	0,145	0,132	1,105	0,271
2 группа	0,208	0,107	1,946	0,053
3 группа	0,375	0,111	3,382	< 0,001*

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

При изменении переменной на 1 группу следует ожидать увеличения симптома «забывчивость» на 0,145; при изменении переменной на 2 группы следует ожидать увеличения симптома «забывчивость» на 0,208. При изменении переменной группы на 3 группы следует ожидать увеличения забывчивости на 0,375. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции (k) (rxy = 0,267), что соответствует слабой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой (p = 0,008). Полученная модель объясняет 7,1% наблюдаемой дисперсии симптома

«забывчивость». Отмечено, что с увеличением числа курсов проводимой ХТ увеличивается выраженность симптома «забывчивость» в группах.

Нами был выполнен анализ субъективного симптома «снижение памяти» в зависимости от группы. Таблице 9.

Таблица 9 – Анализ симптома «снижение памяти» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
«Снижение памяти»	нет	24 (92,3)	21 (91,3)	51 (78,5)	32 (62,7)	p<0,007* Контрольная группа – 3 группа = 0,035
	да	2 (7,7)	2 (8,7)	14 (21,5)	19 (37,3)	

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

При сопоставлении симптома «снижение памяти» в зависимости от группы, в исследуемых группах он встречался чаще относительно группы контроля. Были установлены статистически значимые различия (p = 0,007). Рисунок 8.

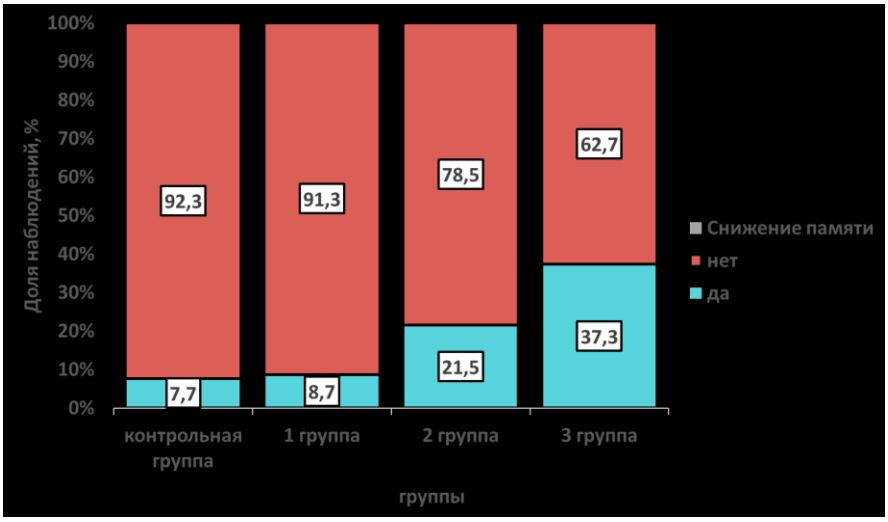


Рисунок 8 – Анализ симптома «снижение памяти» в зависимости от группы.

Нами проведена оценка зависимости симптома «снижение памяти» от проводимых курсов ХТ и была выполнена с помощью метода линейной регрессии. Таблица 10.

Таблица 10 – Анализ симптома «снижение памяти» в зависимости от группы

	B	Стд. ошибка	t	p
Пересечение/группы	0,077	0,080	0,965	0,336
1 группа	0,010	0,116	0,086	0,931
2 группа	0,138	0,094	1,469	0,144
3 группы	0,296	0,098	3,019	0,003*

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

При изменении симптома на 1 группу следует ожидать увеличения симптома «снижение памяти» на 0,01. При изменении симптома на 2 группы следует ожидать увеличения симптома «снижение памяти» на 0,138. В то же время при изменении симптома на 3 группу следует ожидать увеличения симптома «снижение памяти» на 0,296. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции (k) (rxy = 0,272), что соответствует слабой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой (p = 0,006). Полученная модель объясняет 7,4% наблюдаемой дисперсии симптома «снижение памяти».

Проведено сравнение симптома «трудно подобрать слова» в зависимости от группы. Таблица 11.

Таблица 11 – Сравнение симптома «трудно подобрать слова» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Трудно подобрать слова	нет	25 (96,2)	19 (82,6)	50 (76,9)	34 (66,7)	p<0,029* Контрольная группа – 3 группа = 0,023
	да	1 (3,8)	4 (17,4)	15 (23,1)	17 (33,3)	

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

Были установлены статистически значимые различия (p = 0,029), согласно представленной таблице, при сравнении симптома «трудно подобрать слова», где наличие данного симптома было выше в исследуемых группах. В то же время статистическая значимость в 3-й группе была статистически выше (p = 0,023) относительно контрольной группы. Отмечено, что чем больше проведено курсов ХТ, тем чаще наблюдается симптом «трудно подобрать слова». Рисунок 9.

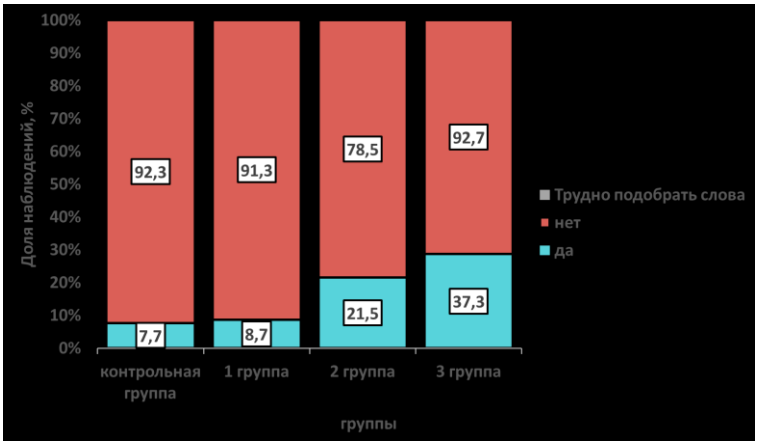


Рисунок 9 – Сравнение симптома «трудно подобрать слова» в зависимости от группы.

Был проведен анализ симптома «чувство тревоги» в зависимости от группы. Таблица 12.

Таблица 12 – Сравнение симптома «чувство тревоги» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Чувство тревоги	нет	23 (88,5)	21 (91,3)	45 (69,2)	34 (66,7)	0,017*
	да	3 (11,5)	2 (8,7)	20 (30,8)	17 (33,3)	

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

Были установлены статистически значимые различия (p = 0,017) относительно контроля при оценке симптома «чувство тревоги» в зависимости от группы. Увеличение числа курсов ХТ у женщин с РМЖ указывало, что симптом «чувство тревоги» нарастал. Рисунок 10.

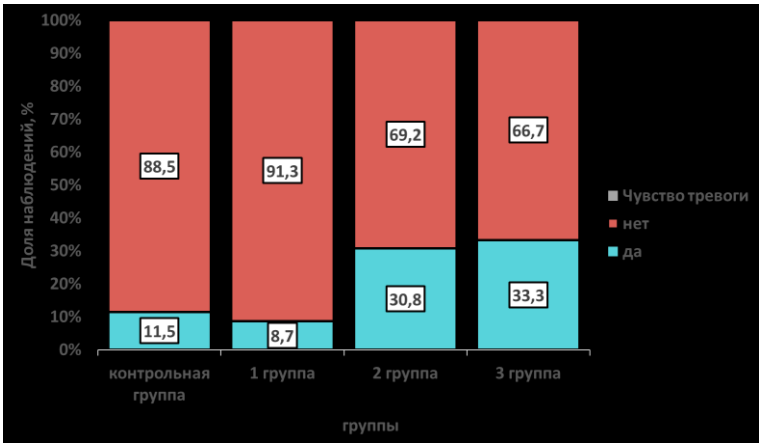


Рисунок 10 – Сравнение симптома «чувство тревоги» в зависимости от группы.

Симптом «проявление депрессии» в зависимости от группы представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнение симптома «проявление депрессии» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Проявления депрессии	нет	23 (88,5)	18 (78,3)	40 (61,5)	24 (47,1)	p<0,002* Контрольная группа – 3 группа = 0,003
	да	3 (11,5)	5 (21,7)	25 (38,5)	27 (52,9)	

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

Были выявлены существенные статистические различия (p = 0,002) при сравнении симптома «проявление депрессии» в зависимости от группы с ростом числа курсов химиотерапии. Рисунок 11.

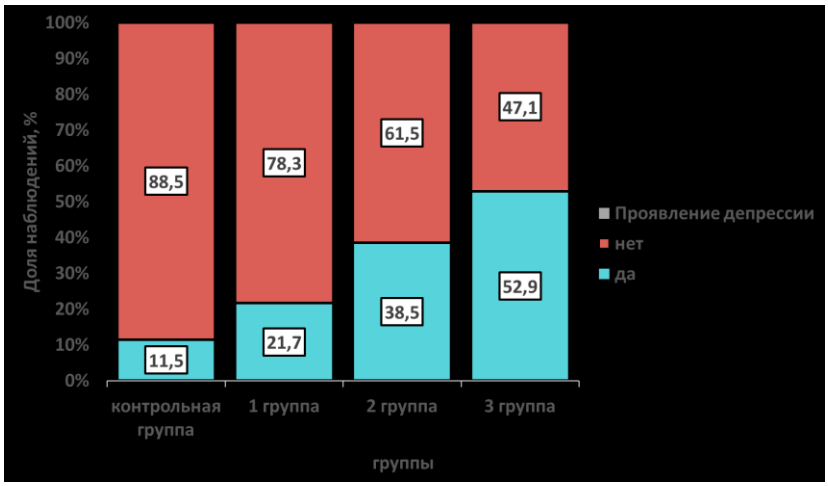


Рисунок 11 – Сравнение симптома «проявление депрессии» в зависимости от группы

При отборе симптома «проявление депрессии» для модели прогнозирования в зависимости от группы (курсы ХТ) статистически значимые связи обнаружены не были.

Сравнение симптома «общая потливость» в зависимости от группы. Таблица 14.

Таблица 14 – Сравнение симптома «общая потливость» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Общая потливость	нет	24 (92,3)	21 (91,3)	55 (84,6)	38 (74,5)	0,135
	да	2 (7,7)	2 (8,7)	10 (15,4)	13 (25,5)	

При сопоставлении симптома «общая потливость» в зависимости от группы не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,135). При

отборе симптома «проявление депрессии» для модели прогнозирования в зависимости от группы (курсы ХТ) статистически значимые связи обнаружены не были.

Сравнение симптома «головные боли», который во всех случаях характеризовался, как головная боль напряжения. Симптом анализировался в зависимости от группы. Таблица 15.

Таблица 15 – Сравнение симптома «головные боли» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	Группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Головные боли	нет	23 (88,5)	12 (52,2)	43 (66,2)	27 (52,9)	p<0,01* Контрольная группа – 1 группа = 0,017 рКонтрольная группа – 3 группа = 0,012
	да	3 (11,5)	11 (47,8)	22 (33,8)	24 (47,1)	

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

Были выявлены статистически значимые различия (p = 0,01) при сопоставлении симптома «головные боли» в зависимости от группы. В 1 группе симптом «головные боли» статистическая значимость (p=0,017), в 3 группе (p=0,012). Рисунок 12.

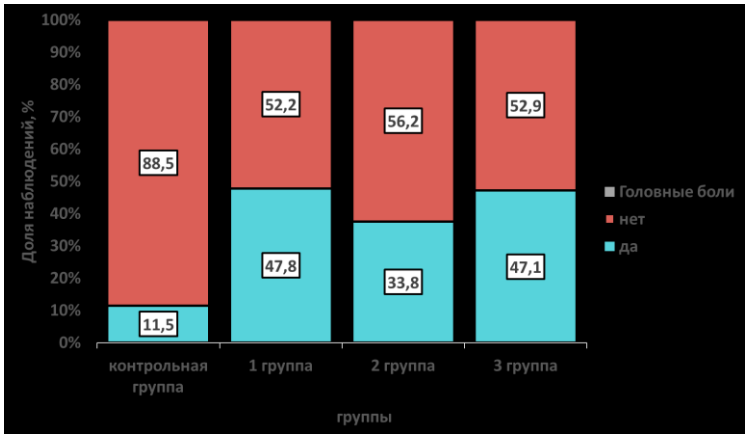


Рисунок 12 – Сравнение симптома «головные боли» в зависимости от группы.

Оценка симптома «головные боли», в зависимости от курсов ХТ была выполнена с помощью метода линейной регрессии. Таблице 16.

Таблица 16 – Сравнение симптома «головные боли», в зависимости от группы

	B	Стд. ошибка	t	p
Пересечение в группах	0,115	0,092	1,251	0,213
1 группа	0,385	0,136	2,822	0,005*
2 группа	0,223	0,109	2,043	0,043*
3 группа	0,355	0,113	3,133	0,002*

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

Статистический анализ указывает, что при изменении анализируемого симптома на 1 группу следует ожидать увеличения симптома «головные боли» на 0,385. При изменении симптома на 2 группы следует ожидать увеличения симптома «головные боли» на 0,223. При изменении симптома на 3 группы, следует ожидать увеличения симптома «головные боли» на 0,355. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции (k) ($rxy = 0,263$), что соответствует слабой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p = 0,009$). Полученная модель объясняет 6,9% наблюдаемой дисперсии симптома «головные боли».

Сопоставление симптома «сонливость» в зависимости от группы представлено в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнение симптома «сонливость» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Сонливость	нет	23 (88,5)	16 (69,6)	44 (67,7)	23 (45,1)	< 0,001* рКонтрольная группа – 3 группа < 0,001
	да	3 (11,5)	7 (30,4)	21 (32,3)	28 (54,9)	

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

Были установлены статистически значимые различия (p < 0,001) при сравнении с контрольной группой симптома «сонливость» в зависимости от исследуемых групп, где он встречался. Рисунок 13.

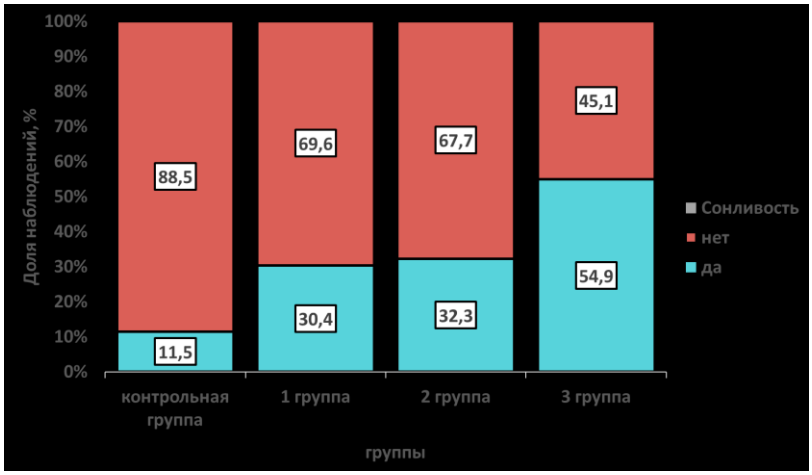


Рисунок 13 – Сравнение симптома «сонливость» в зависимости от группы

Оценка симптома «сонливость» зависимости от курсов выполненной ХТ была выполнена с помощью метода линейной регрессии. Таблица 18.

Таблица 18 – Анализ симптома «сонливость» в зависимости от группы

	B	Стд. ошибка	t	p
Пересечение/группы	0,077	0,089	0,863	0,389
1 группа	0,196	0,132	1,487	0,139
2 группа	0,246	0,105	2,334	0,021*
3 группа	0,472	0,110	4,310	< 0,001*

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

При изменении на 1 группу следует ожидать увеличения симптома «сонливость» на 0,196. При изменении на 2 группы увеличение симптома «сонливость» составит на 0,246, при изменении на 3 группы, следует ожидать увеличения симптома «сонливость» на 0,472. Полученная регрессионная модель коэффициента корреляции (k) составил (rxy = 0,334), что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой (p < 0,001). Полученная модель объясняет 11,1% наблюдаемой дисперсии сонливости.

Проведено сравнение субъективного симптома «головокружение» в зависимости от группы. Таблице 19.

Таблица 19 – Сравнение субъективного симптома «головокружение» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Головокружение	нет	24 (92,4)	19 (82,7)	50 (76,9)	35 (68,6)	0,039* рКонтрольная группа – 3 группа = 0,043
	да	2 (7,6)	4 (17,3)	15 (23,1)	16 (31,4)	

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

Были выявлены статистически значимые различия (p = 0,039) при оценке субъективного симптома «головокружение» в зависимости от группы, где данный симптом встречался чаще относительно группы контроля. Рисунок 14.

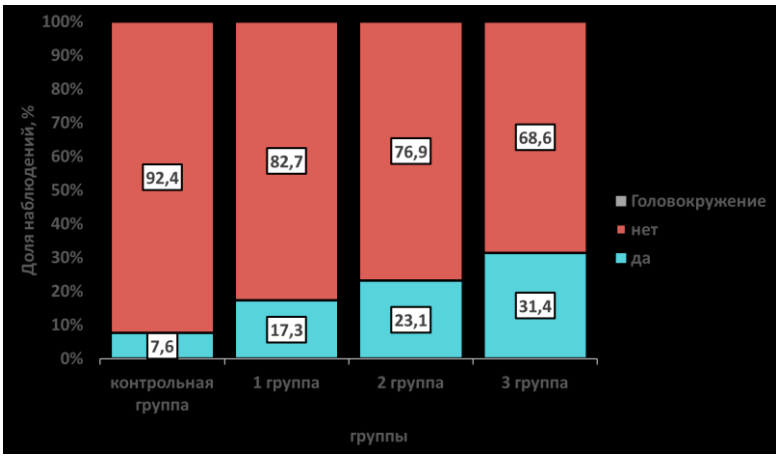


Рисунок 14 – Сравнение субъективного симптома «головокружения» в зависимости от группы.

Оценка субъективного симптома «головокружение» в зависимости от курсов, проведенных ХТ, была выполнена с помощью метода линейной регрессии. Таблица 20.

Таблица 20 – Сравнение симптома «головокружение» в зависимости от группы

	B	Стд. ошибка	t	p
Пересечения/группы	0,038	0,079	0,486	0,628
1 группа	0,098	0,117	0,837	0,404
2 группа	0,192	0,094	2,053	0,042*
3 группа	0,275	0,097	2,830	0,005*

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

При изменении симптома на 1 группу следует ожидать увеличения субъективного симптома «головокружение» на 0,098, при изменении

категории на 2 группы следует ожидать увеличения на 0,192. При изменении на 3 группы следует ожидать увеличения на 0,275. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции равный (rxy = 0,230), что соответствует слабой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой (p = 0,033). Полученная модель объясняет 5,3% наблюдаемой дисперсии симптома «головокружение».

Выполнено сравнение симптома «нарушение сна» в зависимости от группы. Таблица 21.

Таблица 21 – Сравнение симптома «нарушение сна» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Нарушение сна	нет	24 (92,3)	21 (91,4)	54 (83,1)	37 (72,5)	0,099
	да	2 (7,7)	2 (8,6)	11 (16,9)	14 (27,5)	

Установить статистически значимых различий (p = 0,099) при анализе симптома «нарушение сна» в зависимости от группы не удалось.

Сравнение субъективного ощущения «неустойчивость при ходьбе» в зависимости от группы. Таблица 22.

Таблица 22 – Сравнение субъективного ощущения «неустойчивость при ходьбе» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Субъективное ощущение неустойчивости при ходьбе	нет	26 (100,0)	21 (91,4)	59 (90,8)	42 (82,4)	0,068
	да	0 (0,0)	2 (8,6)	6 (9,2)	9 (17,6)	

Выявить статистически значимых различий (p = 0,068) при сравнении субъективного ощущения «неустойчивость пря ходьбе» в зависимости от группы не удалось.

Сравнение симптома «снижение либидо» в зависимости от группы представлено в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнение симптома «снижение либидо» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Снижение либидо	нет	24 (92,3)	18 (78,3)	53 (81,5)	37 (72,5)	0,219
	да	2 (7,7)	5 (21,7)	12 (18,5)	14 (27,5)	

Выявить статистически значимых различий (p = 0,219) при сопоставлении симптома «снижение либидо» в зависимости от группы не удалось.

Нами отмечено наличие ряда симптомов, которые указывают на заинтересованность центральной нервной системы с вовлечением когнитивных функций у женщин с РМЖ, которым проводились различные по количеству курсы ХТ. Результаты анализа указывают на статистически значимые изменения в сопоставляемых группах, что требовало объективного исследования и доказательства. Данные исследования представлены в главе 4.

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

Объективный анализ неврологических симптомов у женщин с РМЖ в разных группах в зависимости от количества проведенных курсов ХТ позволил выявить наличие неврологических проявлений, которые были различными в разных исследуемых группах.

Результаты анализа клинико-неврологических проявлений у женщин с РМЖ в разных группах представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Неврологические симптомы у женщин с РМЖ в разных группах

Неврологические симптомы	1 гр. n=23	%	2 гр. n=65	%	3 гр. n=51	%	P
Черепные нервы -слабость конвергенции	1	4,3	2	3	7	13,7	=0,13
-снижение корнеальных рефлексов	1	4,3	6	9,2	9	17,6	=0,02
-нистагм	2	8,6	3	4,6	5	9,8	>0,05
-сглаженность н/г складки	1	4,3	2	3	5	9,8	>0,05
-девиация языка	0	0	1	1,5	2	3,9	>0,05
Пирамидная система -повышение сухожильных р.	2	8,6	13	20	14	27,4	>0,05
- сниженные сухожильных р.	3	13	10	15,3	10	19,6	=0,04
-снижение брюшных р.	0	0	2	3	6	11,7	>0,05
-патологические кистевые знаки	0	0	6	9,2	9	17,6	>0,05
Координационные нарушения -неустойчивость в п. Ромберга	2	8,6	15	23	17	33,3	>0,05
-тремор вытянутых рук	1	4,3	9	13,8	13	25,4	>0,05

Продолжение таблицы 24							
-ПНП,	1	4,3	10	15,3	11	21,5	=0,03
-КПП (мимо попадание, интенционный тремор)	0	0	5	7,6	7	13,7	>0,05
Вегетативная нервная система - стойкий разлитой дермографизм	9	39,1	13	20	15	29,4	=0,001
-диффузный гипергидроз	2	8,6	6	9,2	9	17,6	=0,12
-гипергидроз кистей/стоп	9	39,1	15	23	18	35,2	=0,001
-акрогипотермия	4	17,3	9	13,8	16	31,3	=0,001
-акроцианоз	3	13	9	13,8	11	21,5	=0,01

Результаты анализа неврологических проявлений указывали на наличие микросимптоматики как центрального, так и периферического характера. В то же время нами было отмечено наличие неврологического дефицита, который имел тенденцию к нарастанию в зависимости от количества проведенных курсов ХТ. Нами было выявлено преобладание преимущественно вегетативных нарушений. Так, во 2-й группе стойкий разлитой дермографизм был выявлен в 13 (20%) случаях, в 3-й группе - в 15 (29,4%) случаях. В целом анализ неврологического статуса позволил выявить заинтересованность черепных нервов, наличие мозжечковой дисфункции, вовлечение пирамидной системы, а также заинтересованность периферической нервной системы.

Для понимания общности найденных неврологических симптомов нами был проведен сравнительный статистический анализ, который позволил выявить специфичность в выявленных симптомах.

Сравнение объективного неврологического симптома «слабость конвергенции» в зависимости от группы представлено в таблице 25.

Таблица 25 – Сравнение объективного неврологического симптома «слабость конвергенции» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Слабость конвергенции	нет	26 (100,0)	22 (95,7)	61 (93,8)	44 (86,3)	0,137
	да	0 (0,0)	1 (4,3)	4 (6,2)	7 (13,7)	

Выявить статистически значимые различия (p = 0,137) при сопоставлении объективного неврологического симптома «слабость конвергенции» в зависимости от группы нам не удалось.

Выполнен анализ объективного неврологического симптома «снижение корнеального рефлекса». Таблица 26.

Таблица 26 – Сравнение объективного неврологического симптома «снижение корнеального рефлекса» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
снижение корнеального рефлексов	нет	26 (100,0)	23 (100,0)	59 (90,8)	42 (82,4)	0,026*
	да	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (9,2)	9 (17,6)	

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

Были установлены статистически значимые различия (p = 0,026) при сравнении частоты проявления объективного неврологического симптома «снижение корнеального рефлекса» в зависимости от группы. У пациентов, получавших курсы ХТ (3 группа), симптом встречался чаще. Рисунок 15.

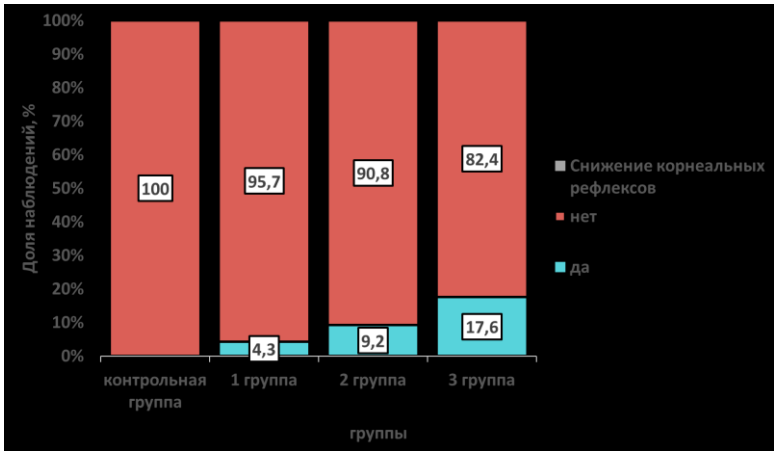


Рисунок 15 – Сравнение объективного неврологического симптома «снижение корнеального рефлекса» в зависимости от группы.

При исследовании функции координаторной сферы нами был выполнен анализ объективного неврологического симптома «пальце-носовая проба», где в пробе оценивались элементы мимо попадания и интенционного тремора в зависимости от группы. Таблица 27.

Таблица 27 – Сравнение объективного неврологического симптома «пальце-носовая проба» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
ПНП	нет	26 (100,0)	22 (95,7)	55 (84,6)	40 (78,4)	0,034*
	да	0 (0,0)	1 (4,3)	10 (15,4)	11 (21,6)	

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

Были установлены статистически значимые различия ($p = 0,034$) при сопоставлении объективного неврологического симптома «пальце-носовая проба» в зависимости от группы, где данный симптом встречался чаще у пациентов проводивших ХТ. Рисунок 16.

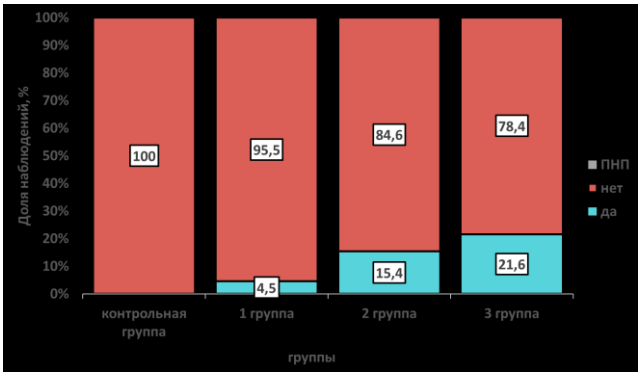


Рисунок 16 – Сравнение объективного неврологического симптома «пальце-носовая проба» в зависимости от группы

Нами подробно оценивались объективные проявления дисфункции вегетативной нервной системы. В этой связи нами был проведен анализ объективного неврологического симптома «диффузный гипергидроз» в зависимости от группы. Таблица 28.

Таблица 28 – Сравнение объективного неврологического симптома «диффузный гипергидроз» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Диффузный гипергидроз	нет	26 (100,0)	22 (95,7)	59 (90,8)	43 (84,3)	0,122
	да	0 (0,0)	1 (4,3)	6 (9,2)	8 (15,7)	

Нам не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,122) при сравнении объективного неврологического симптома «диффузный гипергидроз» в зависимости от группы.

Другим объективным неврологическим симптомом, указывающим на дисфункцию ВНС, являлась оценка акрогипотермии, которая оценивалась по состоянию температуры кожных покровов как на кистях, так и на стопах. Сравнение объективного неврологического симптома «акрогипотермия» в зависимости от группы представлено в таблице 29.

Таблица 29 – Сравнение объективного неврологического симптома «акрогипотермия» в зависимости от группы

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
акрогипотермия	нет	26 (100,0)	18 (78,3)	56 (86,2)	35 (68,6)	0,005* рКонтрольная группа – 3 группа = 0,008
	да	0 (0,0)	5 (21,7)	9 (13,8)	16 (31,4)	

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

Были выявлены статистически значимые различия (p = 0,005) при анализе объективного неврологического симптома «акрогипотермия» в зависимости от группы, где данный симптом встречался чаще у пациентов, получавших курс ХТ. Относительно 3-й группы статистически значимый результат был выше и составил p= 0,008. Рисунок 17.

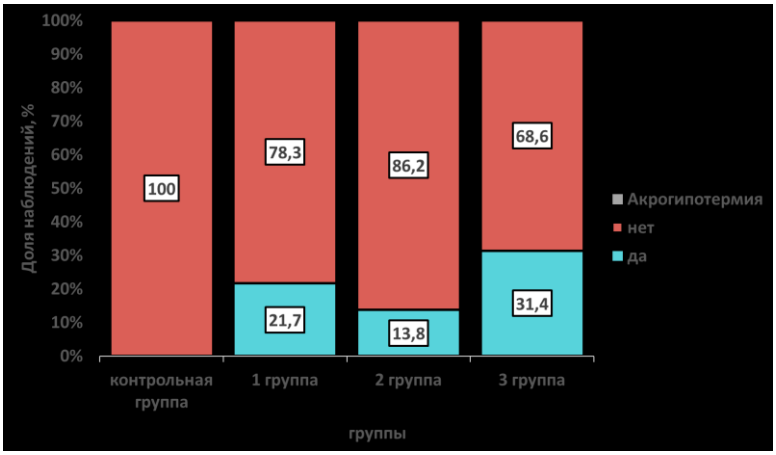


Рисунок 17 – Сравнение объективного неврологического симптома «акрогипотермия» в зависимости от группы.

Объективный неврологический симптом «красный разлитой дермографизм», который сохранялся более 1 минуты после нанесения штрихового раздражения тупым предметом оценивался по стандартным признакам. Сравнение объективного неврологического симптома «красный разлитой дермографизм» в зависимости от группы. Таблица 30.

Таблица 30 – Сравнение объективного неврологического симптома «красный разлитой дермографизм» в зависимости от группы.

Показатель	Наличие симптома	группы				p
		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	
Стойкий разлитой дермографизм	нет	26 (100,0)	13 (57)	52 (80,0)	36 (70,6)	0,004* рКонтрольная группа – 1 группа = 0,002 рКонтрольная группа – 3 группа = 0,010
	да	0 (0,0)	10 (43)	13 (20,0)	15 (29,4)	

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

Были выявлены статистически значимые различия (p = 0,004) в результате сравнении объективного неврологического симптома «красный разлитой дермографизм» в зависимости от группы, который встречался чаще у пациентов с проводимым курсом ХТ. Рисунок 18.

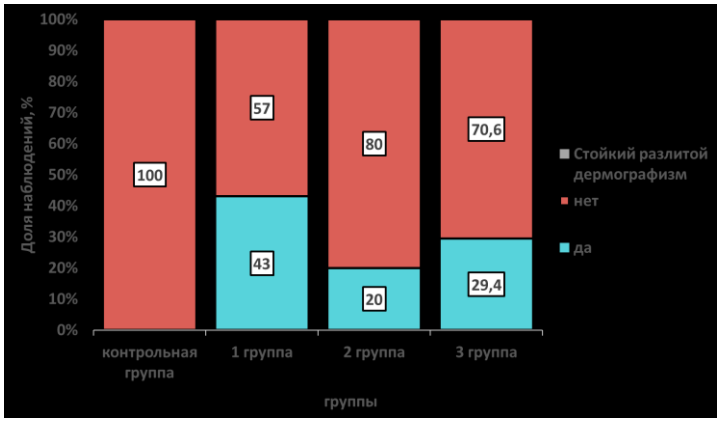


Рисунок 18 – Сравнение объективный неврологический симптом «красный разлитой дермографизм» в зависимости от группы.

Таким образом, нами были выявлены как субъективные, так и объективные неврологические симптомы, которые указывали на формирование рассеянной микросимптоматики с преимущественным вовлечением и заинтересованностью вегетативной нервной системы. Наличие субъективной симптоматики указывало на заинтересованность в когнитивной сфере, мозжечковую недостаточность и вегетативные проявления, что нашло отражение в объективных методах исследования, представленных в 4 главе.

Нами представлены клинические случаи с РМЖ у женщины, находившиеся на курсовом лечении с использованием неадъювантной химиотерапии с разными по количеству курсами.

Клинический случай № 1.

Больная С., 2003 г.р. (ИБ №2114). Жалобы на момент осмотра: на наличие образования в левой молочной железе, преходящую умеренную общую слабость, тревожность (связывает с настоящим заболеванием), трудности с засыпанием.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 6-7 месяцев, когда впервые обнаружила образование в левой молочной железе. Выполнено УЗИ: подозрение на С-г. Обратилась в СКООД СК. По данным КТ - узловое

образование левой молочной железы (BIRADS 4-5). Признаков очаговых, объемных образований органов брюшной полости не определяется. КТ в динамике - инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа G2.

Анамнез жизни: у прабабушки по материнской линии с-r молочный железы. Хронические заболевания отрицает. Гинекологический анамнез: Б-0. В разводе, половой жизнью не живет. Менструальный цикл регулярный. Соматический статус не отягощен, состояние – удовлетворительное. Гистологическое исследование представлено на рисунке 19.

Локальный статус: в правой молочной железе на границе нижненаружного квадранта определяется плотно-эластическое образование, размерами 1.7х1.8 см. В аксиллярной области определяются лимфоузлы небольших размеров. При стимуляции соска справа определяются желтоватые выделения. Маммограмма представлена на рисунке 20.

Гистологическое исследование. *Маммограмма.*

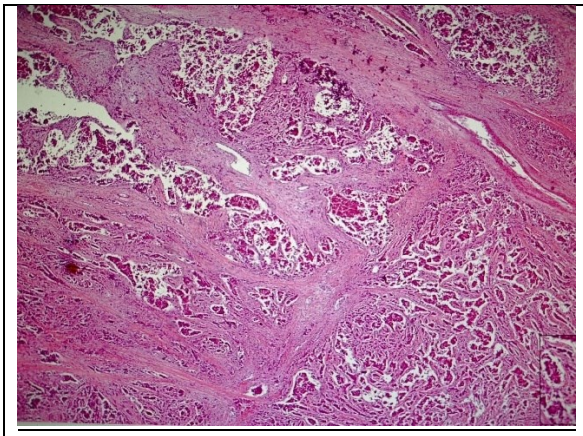


Рисунок 19 - гисто-инвазивная карцинома неспецифического типа молочной железы. Grade 3.



Рисунок 20 - Маммограмма - узловое образование правой молочной железы BI-RADS 5. Фиброзно-жировая инволюция молочных желез.

Неврологический статус до начала химиотерапии: Сознание ясное. Особенностей выражения лица нет. Речевых расстройств нет. Память, внимание, мышление не нарушены. Интеллект соответствует уровню

образования. Ориентирована в месте, времени, собственной личности. Контактна. Эмоционально спокойна. ЧН без особенностей. Активные движения без ограничений, в полном объеме. Пассивные движения не ограничены. Сухожильные, периостальные, кожные рефлексы D=S живые. Патологические рефлексы не выявлены. В пробе Ромберга устойчива. ПНП и КПП выполняет без особенностей. Чувствительность не нарушена. Вегетативная лабильность.

Клинический диагноз: Основной: С50.4 Рак левой молочной железы с T2N2M0, 2 В ст. Люминальный В, HER2-негативный.

В отделении проведена ХТ по схеме: 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, при запланированных 12 введений на фоне сопроводительной терапии. Редукция дозы в связи с тяжелой переносимостью.

По окончании проводимой ХТ больную беспокоила выраженная общая слабость, быстрая утомляемость, забывчивость, невозможность сконцентрироваться, тревожность, депрессивные проявления, а также онемение и жжение в кончиках пальцев рук и ног, ощущение «ползания мурашек» в них, усиливающееся в покое и в ночное время, повышенная чувствительность к холоду, влажность кистей рук и снижение температуры в них.

Неврологический статус: сознание ясное. Отмечена замедленность ответов. ЧН: реакция на свет, прямая и содружественная, несколько снижена. Корнеальный рефлекс снижен. Сухожильные, брюшные и подошвенные рефлексы снижены, без разницы сторон. Патологические рефлексы не выявлены. Снижение вибрационной чувствительности на лодыжках и пальцах стоп. Снижение чувствительности по типу «перчаток» и «носков» на тактильные и болевые раздражители. Положительный симптом Лермитта

периодически. Сухость кожи, красный нестойкий дермографизм, ломкость ногтей.

МоСА-тест: 25 баллов.

СЗРМ – снижение показателей по критериям скорости быстродействия, уровня качества ответной реакции и уровня стабильности выполняемой реакции.

ВКМ – смещение баланса в сторону доминирования трофотропного звена регуляции вегетативного обеспечения.

Тест Спилбергера-Ханина -28 б., что соответствует низкой тревожности;

Тест Бека - 12 б., что соответствует легкой депрессии (субдепрессия).

Заключение: на фоне проведенной химиотерапии отмечается появление общесоматических жалоб и развитие легких проявлений синдрома нейротоксичности с явлениями легких когнитивных нарушений и вегетативно-сенсорной полиневропатии.

Клинический случай № 2.

Больная Н., 1982 г.р. История болезни №2156. Жалобы на момент осмотра (до химиотерапии) на образование в правой молочной железе, повышенную тревожность (связывает с диагнозом), нарушение сна (трудное засыпание), парестезии и онемение в кистях, похолодание кистей и стоп.

Анамнез заболевания: пациентка в течение года наблюдалась у онколога с образованием в правой молочной железе (фиброаденома). Выполнялась неоднократно биопсия данного образования, атипии со слов пациентки получено не было. В октябре 2023 года отмечен рост образования с деформацией соска и значительным увеличением правой молочной железы в размерах. 13.11.2023 г. обратилась в онкодиспансер для определения тактики лечения. Проведено КТ-исследование. КТ-признаки с-r правой молочной железы, вторичная аденопатия правых подмышечных лимфоузлов, признаки инфильтрации грудной мышцы. Тяжистое уплотнение подкожно-жировой клетчатки справа. Очаговые образования в легких, вероятно, вторичного

характера, правых верхних паратрахеальных и подключичных лимфоузлов. КТ- признаков очаговых изменений, объемных образований органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства не определяется. УЗИ МЖ от 27.10.2023 г.: эхо-признаки с-r правой молочной железы, лимфаденопатии подмышечных лимфоузлов.

Анамнез жизни: наследственный анамнез - не отягощён. Хронические заболевания отрицает.

Объективный статус: соматически не отягощена. Общее состояние относительно удовлетворительное. Аускультативно: тоны сердца ясные. ритмичные. АД 120180 мм.рт.ст. ЧСС 73 в мин.

Результаты гистологического исследования представлены на рисунке 21.

Локально: В молочной железе при пальпации признаки ФКМ, аксиллярный лимфатический узел чётко не пальпируется. Справа - вся молочная железа увеличена в размерах, кожа с симптомом «лимонной корки», сосок деформирован, втянут, цвет кожи коричневый. Образование занимает практически всю правую молочную железу. Маммограмма представлена на рисунке 22.

Гистологическое исследование. *Маммограмма.*

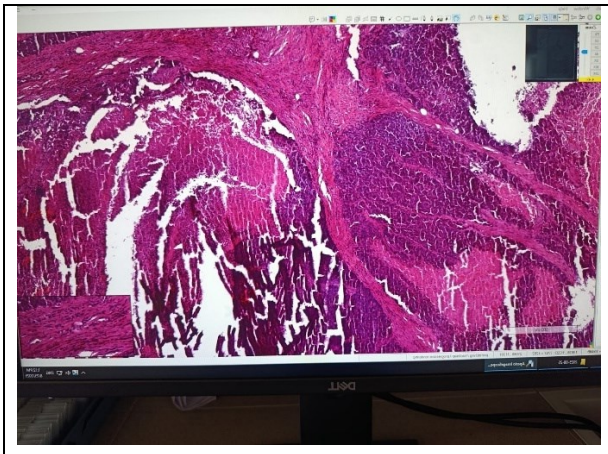


Рисунок 21 – гисто-инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа Grand 2.



Рисунок 22 – Маммограмма- образование правой молочной железы BI-RADS 5. Фиброзно-жировая инволюция молочных желез. Образование занимает практически всю правую молочную железу.

Неврологический статус (до начала ХТ): сознание ясное, МоСА-тест: 26/30. Запоминание 4 из 4 слов сразу и после интервала. Интеллект соответствует уровню образования. Эмоционально лабильна. ЧН без особенностей. СХР с рук D=S живые; коленные рефлексы D=S живые; ахилловы рефлексы D=S живые; патологические рефлексы не выявлены. Координаторные пробы без особенностей. Отмечается дистальная акрогипотермия, красный нестойкий дермографизм.

Клинический диагноз: рак правой молочной железы, отечно-инфильтративная форма, CT4N3M1 st.IIIc. PUL, LYM. Люминальный В тип, HER2-негативный подтип. Рекомендовано 12 курсов ХТ: 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 на фоне сопроводительной терапии.

После проведенной ХТ у больной неврологически было отмечено усиление астении, постоянная общая слабость, снижение концентрации внимания, многократно переспрашивает одно и то же, забывает принять лекарства, выключить плиту. Временами теряется в знакомых местах. Очень тяжело концентрирует внимание. Не в состоянии планировать свой день. Эмоциональная уплощенность, приступы страха и плача, выраженное онемение и жжение в кистях и стопах («хожу по вате», «не чувствую пуговицы, когда застегиваю пальто»), головокружение, слабость в ногах, шаткость походки.

Неврологический статус: сознание ясное, выраженная брадипсихия. Требуется больше времени на осмысление и ответ на вопрос.

ЧН: Реакция на свет (прямая и содружественная) снижена. Реакция на конвергенцию и аккомодацию снижена. Корнеальный рефлекс снижен с обеих сторон. Умеренная статическая и динамическая атаксия. В позе Ромберга выявлена атаксия без падения. ПНП и КПП выполняет с интенционным тремором. Сухожильные рефлексы с конечностей D=S снижены. Брюшные и

подошвенные рефлексы снижены, без разницы сторон. Патологические рефлексы не выявлены. Снижение болевой, температурной, вибрационной чувствительности по типу «перчаток» и «носков».

Вазомоторные расстройства в виде ортостатической гипотензии, акроцианоза, периферических отеков. Секреторные расстройства в виде сухости кожи, зуда, гипергидроза. Трофические расстройства в виде сухости кожи, онихопатии, алопеции.

МоСА-тест: 22/30. Не может выполнить серийный счет «100-7», сбивается после второго шага. Сложно запомнить 5 слов сразу после озвучивания, ни после задержки даже с подсказками. Отмечается нарушение беглости речи. Не может провести простые аналогии.

СЗРМ – значительное снижение показателей по критериям скорости быстродействия, уровня качества ответной реакции и уровня стабильности выполняемой реакции.

ВКМ – резкое смещение баланса в сторону доминирования трофотропного звена регуляции вегетативного обеспечения.

Тест Спилбергера-Ханина – 41 б., что соответствует умеренной тревожности.

Тест Бека – 21 б., что соответствует выраженной депрессии (средней тяжести);

Заключение: на фоне проведенной ХТ развился выраженный нейротоксический синдром со значимым когнитивным снижением.

Объективные нейрофизиологические результаты проведенного исследования представлены в главе 4.

Глава 4. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Исследование когнитивных нарушений у женщин с раком молочной железы

Принимая во внимание, что использование ХТ в лечении РМЖ вызывает токсическое поражение, которое проявляется в угнетении функции костного мозга (в основном в виде нейтропении), реакциях гиперчувствительности, кожных реакциях, отёках и поражении периферической нервной системы, где наиболее выраженным нейротоксическим эффектом является сенсорная нейропатия (Hagiwara, H., Sunada, Y. 2004), нами было отмечено, что проведение ХТ может вовлекать и ЦНС, что характеризовалось появлением когнитивных нарушений, что расцениваемых нами, как нейротоксическое поражение центральной нервной системы.

Данное наблюдение указывает на тот факт, что появление когнитивных нарушений требует использования возможных дополнительных лечебных мероприятий, как с профилактической, так и с лечебной целью у пациентов на фоне использования ХТ при РМЖ. 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, дающий представление о характере когнитивной дисфункции с высоким значением специфичности в выявлении мягкого когнитивного снижения. Вторым этапом для объективизации когнитивных нарушений нами был использован тест «Сложная зрительно-моторная реакция» (СЗРМ). Использование аппаратно-программного обеспечения на приборе УПМФ 1/30 «Психофизиолог» (г. Таганрог, компания «Медиком») позволило в сочетании с тестом МоСа объективизировать когнитивные дисфункции у женщин с РМЖ и уточнить, на

каком этапе проводимого курсового лечения ХТ возникают данные нарушения.

По проводимому сценарию и аппаратного/программного тестированию на приборе «Психофизиолог» давалась оценка когнитивно-мнестическим функциям. В последующем проводилось сопоставление полученных результатов со шкалой МоСА, эмоционально-поведенческими показателями и результатами по показателям общего белка миелина в исследуемых группах.

Первично нами была проведена описательная статистика категориальных переменных (возраст/группы), которая позволила отметить сопоставимость между исследуемыми группами. Таблице 31.

Таблица 31 - Описательная статистика категориальных переменных возраст/группы

Показатели	Возраст/группы	Абс.	%	95% ДИ
Возраст	20-29 лет	54	32,7	25,6 – 40,5
	30-39 лет	99	60,0	52,1 – 67,5
	40 и старше лет	12	7,3	3,8 – 12,4
Кол-во курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	23	13,9	9,0 – 20,2
	2 группа (4-6 курса)	65	39,4	31,9 – 47,3
	3 группа (7 и более курса)	51	30,9	24,0 – 38,6
	контрольная группа	26	15,8	10,6 – 22,2

С учетом поставленных задач, в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии нами был выполнен МоСА теста. Таблица 32.

Таблица 32 – Анализ МоСА теста в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии

Показатель	Группы	МоСА тест (балл)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	26,0	24,5 – 26,5	23	< 0,001* p7 и более курса – 1-3 курса < 0,001 p7 и более курса – 4-6 курса < 0,001 pконтрольная группа – 4-6 курса < 0,001 pконтрольная группа – 7 и более курса < 0,001
	2 группа (4-6 курса)	25,0	24,0 – 26,0	65	
	3 группа (7 и более курса)	22,0	19,8 – 23,0	51	
	контрольная группа	28,0	27,0 – 29,0	26	

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

При сопоставлении/анализе МоСА теста 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 шкале 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: снижение балла по шкале МоСА у женщин с РМЖ в 3-й группы относительно 2-й группы (p<0,001). Рисунок 23.

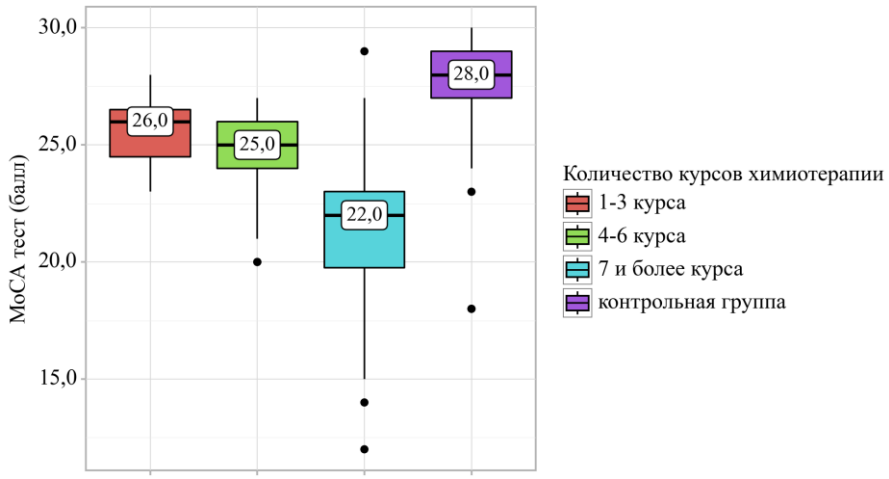


Рисунок 23 – Анализ теста шкалы МоСА в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии.

В группах относительно количества курсов, проведенных ХТ, в зависимости от показателей МоСА теста (в баллах), были выявлены существенные статистические различия ($p < 0{,}001$) в группах. С нарастанием количества курсов ХТ снижалось количество баллов по шкале МоСА у обследованных, что указывало на влияние количества курсов ХТ на когнитивную сферу у женщин с РМЖ.

Нами выявлена четкая отрицательная корреляция числа химиотерапий и теста МоСА – (k= - 0, 675) ($p<0{,}001$), что говорит о том факте, что чем больше курсов ХТ, тем хуже когнитивные функции; чем больше было проведено курсов ХМ, тем выше статистическая значимость теста шкалы МоСА. На рисунке 24 наглядно показано снижение количества баллов по шкале МоСА относительно количества проведенных курсов ХТ.

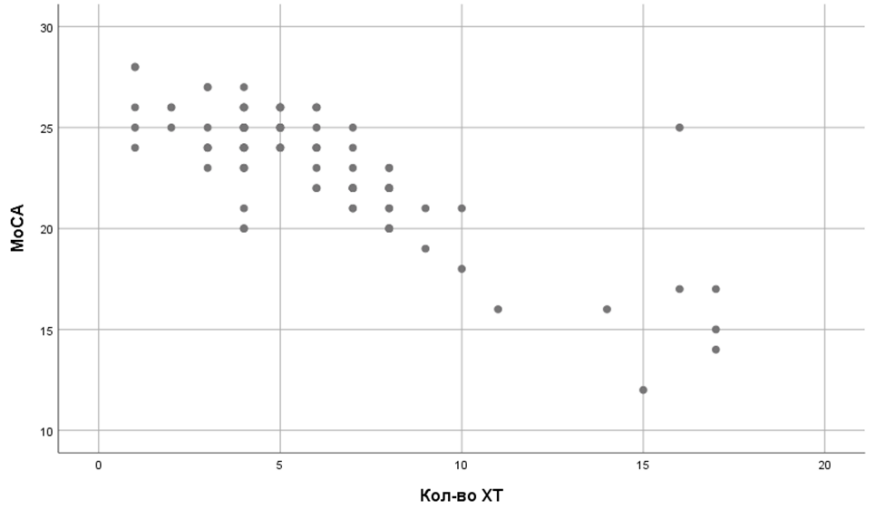


Рисунок 24 - Снижение количества баллов по шкале МоСА относительно количества проведенных курсов ХТ.

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. Таблице 33

Таблица 33 – Сопоставление концентрации ОБМ (мкг/л) в зависимости от группы

Показатель	Группы	ОБМ (мкг/л)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Группы	1 группа	1,5	1,3 – 1,8	23	< 0,001* рконтрольная группа – 1 группа = 0,037 рконтрольная группа – 2 группа = 0,003 рконтрольная 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 групп статистические различия составили $p=0,003$; относительно 3-й группа статистические различия составили $p<0,001$. Результаты исследования указывают на то, 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 понимания влияния структурных изменений в миелиновой оболочке ЦНС, связанных с процессами демиелинизации и формирования дисбаланса когнитивных расстройств нами было проведено исследование с оценкой концентрации общего белка миелина в зависимости от МоСА теста. Результаты представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Анализ ОБМ в зависимости от МоСА теста

Показатель	Уровень когнитивных нарушений	ОБМ (мкг/л)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
МоСА тест	Нет когнитивных нарушений	1,3	0,2 – 1,8	17	0,160
	Легкие когнитивные нарушения	1,7	1,5 – 2,6	15	
	Умеренные когнитивные нарушения	1,6	0,3 – 2,6	8	

Нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,160$) при сопоставлении ОБМ в зависимости от МоСА теста, что указывало на

отсутствие зависимости когнитивных нарушений, обусловленных структурными изменениями в миелиновой оболочке аксонов ЦНС.

На наш взгляд, любое состояние, связанное со здоровьем и болезнью, может определять чувство неуверенности и тревоги. Нами была предпринята попытка сравнения трех групп с разными по количественному курсами проводимой ХТ с результатами МоСА теста по показателю ТРЕВОГИ (Т), с использованием программного/аппаратного обеспечения прибора «Психофизиолог». Результаты представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Анализ тревоги (Т) с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от МоСА теста

Показатель	Наличие когнитивных нарушений	Тревога (Т), диагностический коэффициент (ус.ед.)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
МоСА тест	Нет когнитивных нарушений	5,54	0,51 – 7,25	37	< 0,001* рЛегкие когнитивные нарушения – Нет когнитивных нарушений < 0,001 рУмеренные когнитивные нарушения – Нет когнитивных нарушений < 0,001
	Легкие когнитивные нарушения	0,40	2,77 – 3,03	45	
	Умеренные когнитивные нарушения	0,61	-3,06 – 1,77	37	

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

Были установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$ при сравнении показателя тревоги (Т) с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от МоСА теста в группах. Данные статистические различия относительно контроля были выявлены во всех исследуемых группах. Рисунок 25.

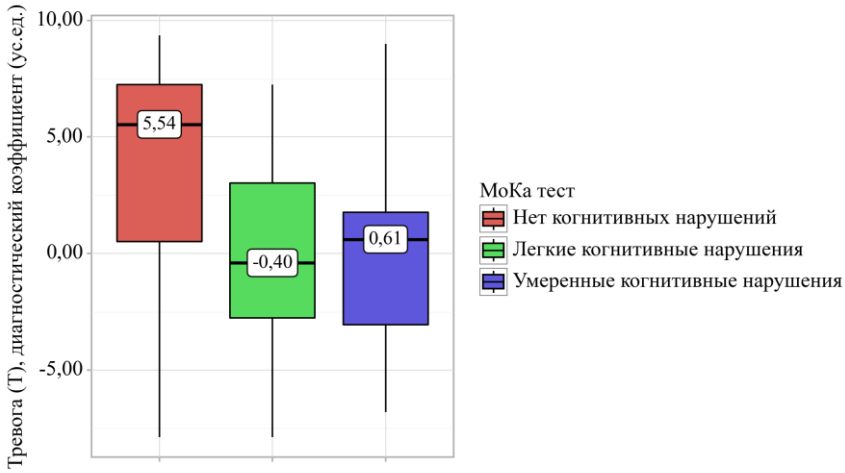


Рисунок 25 – Анализ наличия тревоги (Т) с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от МоСА теста.

Для дополнительного уточнения проявления тревоги/тревожности нами был проведен анализ теста Спилбергера-Ханина, который является единственным валидным тестом, дающим понимание дифференцированной ТРЕВОЖНОСТИ как личностного свойства, так и как состояния, определяя имеющиеся изменения с учетом ситуации, в которой находится испытуемый. Результаты оценивались в зависимости от количества проведенных курсов ХТ. Полученные результаты представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Анализ 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* рконтрольная группа – 1-3 курса < 0,001 рконтрольная группа – 4-6 курса < 0,001 рконтрольная 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 ($p < 0,05$)

Были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) по результатам теста Спилбергера-Ханина в зависимости от количества курсов химиотерапии.

Следует отметить, что формирование «личностной тревожности» воспринимается пациентом как угрожающее состояние, на что человек реагирует состоянием «тревоги». Другим же внутренним/внешним состоянием проявляется «реактивная тревожность», которая может характеризоваться внутренним беспокойством и напряжением, нервозностью, при этом высокая «реактивная тревожность» становится причиной снижения концентрации внимания, рассеянности, а также проявлений психомоторных нарушений, включая симптомы легких координаторных нарушений.

Ранее было отмечено, что очень высокая «личностная тревожность» имеет корреляционную зависимость с невротическими проявлениями, где эмоциональные кризы напрямую формируют психосоматические заболевания (Батаршев А. В., 2005).

Следует заметить, что в нашем исследовании при сопоставлении различных групп были выявлены схожие результаты, что указывало на то, что независимо от проведенных курсов ХТ во всех группах женщины испытывали значимые симптомы тревожности. Полученные данные имели место подтверждения в последующих результатах проведенной настоящей работы, где были выявлены и подтверждены, как проявления личностной, так и реактивной тревожности.

Более наглядно результаты теста Спилбергера-Ханина в зависимости от количества курсов химиотерапии представлены на рисунке 26.

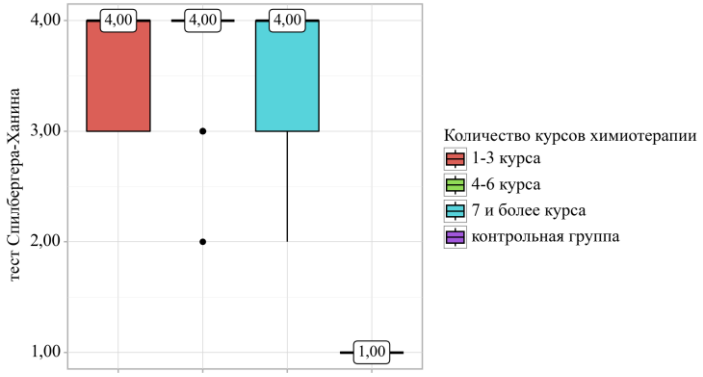


Рисунок 26 – Анализ теста Спилбергера-Ханина в зависимости от количества курсов химиотерапии.

Невротическая депрессия (НД) является неврозоподобным расстройством, характеризующимся депрессивными проявлениями, которые базируются на внешних (в нашем случае онкозаболевание, обусловленное РМЖ) психотравмирующих факторах, влияние которых действует на человека в длительном временном промежутке, что проявляется в различных синдромах, такие как «Астенический», «Тревожно-фобический» и «Ипохондрический».

Таблица 37 – Анализ невротической депрессии (НД) с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от теста МоСА

Показатель	Уровень когнитивных нарушений	Невротическая депрессия (НД), диагностический коэффициент (ус.ед.)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
МоСА тест	Нет когнитивных нарушений	3,43	1,92 – 5,65	37	< 0,001* рЛегкие когнитивные нарушения – Нет когнитивных нарушений = 0,001 рУмеренные когнитивные нарушения – Нет когнитивных нарушений < 0,001
	Легкие когнитивные нарушения	1,52	3,22 – 0,55	45	
	Умеренные когнитивные нарушения	2,10	4,26 – 0,21	36	

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

В дополнение к оценке психологического состояния нами был проведен анализ невротической депрессии (НД) с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от теста МоСА. Таблица 37.

Были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при сравнении невротической депрессии (НД) диагностического коэффициента в зависимости от МоСА теста. В том числе нами был выполнен анализ невротической депрессии (НД) с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от количества курсов химиотерапии (в группах), что представлено в таблице 38.

Таблица 38 – Анализ невротической депрессии (НД) с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от количества курсов химиотерапии

Показатель	Группы	Невротическая депрессия (НД), диагностический коэффициент (ус.ед.)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	2,19	0,25 -3,27	23	< 0,001* ркнтрольная группа – 1-3 курса < 0,001 ркнтрольная группа – 4-6 курса < 0,001 ркнтрольная группа – 7 и более курса < 0,001
	2 группа (4-6 курса)	1,82	0,60-3,36	65	
	3 группа (7 и более курса)	2,10	0,03 – 4,26	51	
	контрольная группа	1,45	0,96 – 1,89	26	

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

Были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при оценке невротической депрессии (НД) с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии. Было установлено, что в первой группе невротическая депрессия выше относительно 2 и 3 групп, что является очевидным, принимая во внимание эмоционально-психологическую составляющую состояния у

пациентов с РМЖ на этапе постановке диагноза и начало проведения ХТ при данном заболевании.

Представляли интерес исследования с оценкой астенического состояния у больных с РМЖ в связи с чем был выполнен анализ показателя астения (А) с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от МоСА теста. Таблица 39.

Таблица 39 – Анализ диагностического коэффициента с оценкой в зависимости от МоСА теста относительно астении (А)

Показатель	Уровень когнитивных нарушений	Астения (А), диагностический коэффициент			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
МоСа тест	Нет когнитивных нарушений	7,26	2,02 – 9,20	37	< 0,001* рЛегкие когнитивные нарушения – Нет когнитивных нарушений < 0,001 рУмеренные когнитивные нарушения – Нет когнитивных нарушений < 0,001
	Легкие когнитивные нарушения	0,78	-1,64 – 2,21	45	
	Умеренные когнитивные нарушения	0,39	-2,61 – 2,98	36	

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

Нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при сопоставлении астении (А) с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от МоСА теста. Данные, полученные при сопоставлении указывают на увеличение диагностического коэффициента в зависимости от группы, чем меньше балл по МоСА тесту, тем статистически значимо выше астения.

Анализ астения (А) диагностического коэффициента в зависимости от количества курсов проведенной химиотерапии. Таблица 40.

Таблица 40 – Анализ показателя астения (А) диагностического коэффициента в зависимости от количества курсов химиотерапии

Показатель	Группы	Астения (А) диагностический коэффициент			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	0,93	-2,09 – 2,09	23	< 0,001* рконтрольная группа – 1-3 курса < 0,001 рконтрольная группа – 4-6 курса < 0,001 рконтрольная группа – 7 и более курса < 0,001
	2 группа (4-6 курса)	1,16	-1,41 – 2,27	65	
	3 группа (7 и более курса)	8,44	7,80 – 9,61	51	
	контрольная группа	0,38	-2,28 – 2,21	26	

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

Проведенный статистический анализ оценки показателя астении с оценкой диагностического коэффициента позволил установить статистически значимые различия ($p < 0,001$) в зависимости от количества курсов химиотерапии. Астения, как клинический признак была отмечена одинаково во всех исследуемых группах, что можно расценить, как проявление заболевания, при котором количество проведенных курсов не имело значимого действия, так как уже в 1-й группе (1-3 курса) статистически значимо ($p < 0,001$) прослеживались проявления астении.

Принимая во внимание жалобы обследуемых пациентов с РМЖ, их фон настроения, а также результаты, полученных в ходе исследования, нами был проведен анализ результатов с использованием шкалы Бека в зависимости от количества проведенных курсов ХТ. За основу были взяты субъективные

данные, полученные при тщательном сборе анамнеза. Не вызывало сомнения, что состояние пациентов с РМЖ в большей мере носило характер психоневротического стресса, тревоги, обусловленное будущим состоянием здоровья, что конечно не могло не отразиться на общем настроении больного. В этой связи использование теста шкалы 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. Анализ результатов представлен в таблице 41.

Таблица 41 – Анализ шкалы Бека в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии

Показатель	Группы	Шкала Бека			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	4,00	3,00 – 4,00	23	< 0,001* рконтрольная группа – 1-3 курса < 0,001 рконтрольная группа – 4-6 курса < 0,001 рконтрольная группа – 7 и более курса < 0,001
	2 группа (4-6 курса)	4,00	3,00 – 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 ($p < 0,05$)

Нами были выявлены статистически существенные различия ($p < 0,001$) при анализе шкалы Бека в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии. Следует заметить, что при сопоставлении различных

групп нами были отмечены статистически схожие результаты, что указывало на тот факт, при котором можно утверждать, что независимо от проведенных курсов ХТ во всех группах женщины испытывали статистически значимые симптомы депрессии. Возможно, данное обстоятельство требует медикаментозной коррекции и дальнейшей оценки уровня депрессивного состояния и выяснения влияния ХТ на глубину депрессии или данные проявления носят характер ситуационного проявления, обусловленного основным заболеванием. Рисунок 27.

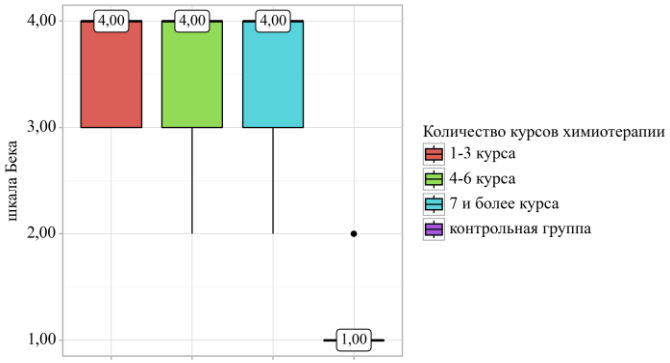


Рисунок 27 – Анализ шкалы Бека в зависимости от количества проведенных курсов ХТ.

Ряд используемых показателей с помощью прибора УПМФ 1/30 «Психофизиолог», такие как тревога, астения, невротическая депрессия, астения (диагностический коэффициент), а также «личностная тревожность и реактивная тревожность» по шкале Спилбергера-Ханина, указывают на усиление данных состояний в зависимости от продолжительности курсов проводимой ХТ и статистически значимо ($p < 0,001$) были выше относительно контрольной группы.

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).

Данные показатели позволяли дать объективную оценку различных реакций на проводимое исследование и ответить на вопрос о наличии/дисфункции базовых когнитивных показателей, что определяло доказательную базу на поставленные вопросы, связанные с влиянием проводимой ХТ и ее количества на высшие функции ЦНС.

Следует уточнить, что исследуемые показатели позволяют во многом ответить на вопросы, связанные с разными блоками принятия решения, что дает возможность количественно оценить формирующийся спектр когнитивных нарушений, связанных с использованием ХТ и ее влияния на данные блоки (восприятие, анализ, принятие решения).

Анализ «минимальное время реакции» был выполнен в зависимости от количества курсов химиотерапии. Таблица 42.

Таблица 42 – Анализ «минимальное время реакции» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии

Показатель	Группы	Минимальное время реакции (мс)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	0,00	0,00 – 229,50	23	0,268
	2 группа (4-6 курса)	228,50	0,00 – 322,25	65	
	3 группа (7 и более курса)	228,00	0,00 – 302,00	51	
	Контрольная группа	0,00	0,00 – 289,00	26	

Нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,268) при сравнении показателя «минимальное время реакции» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии.

Анализ следующего показателя СЗМР - «максимальное время реакции» в зависимости от количества курсов, проведенных ХТ. Таблица 43.

Таблица 43 – 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* ркontрольная группа – 4-6 курса = 0,019 ркontрольная 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 контрольная группа – 2 группа (4-6 курсов) статистические различия составили $p = 0,019$. Сопоставление контрольной группы – 3 группа (7 и более курсов) статистические различия составили $p = 0,010$.

По результатам исследования отмечено, что статистически значимо меняется время принятия решения и оно необходимо больше, чем у лиц контрольной группы, что указывает на сложности длительного анализа, а, следовательно, более длительного времени для принятия решения, что указывает на когнитивную дисфункцию.

Другим показателем исследования СЗМР стал анализ «интегральный показатель надежности» (в %), дающий результат, по которому формируется показатель, синтезирующий отдельные единичные и комплексные показатели надёжности, который анализировался в зависимости от количества проведенных курсов ХТ. Таблица 44.

Таблица 44 – Показатель «интегральный показатель надежности» (в %) в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии

Показатель	Группы	Интегральный показатель надежности (%)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	0,00	0,00 – 11,75	23	0,096
	2 группа (4-6 курса)	0,00	0,00 – 51,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	0,00	0,00 – 49,00	51	
	контрольная группа	0,00	0,00 – 0,00	26	

При сравнении «интегрального показателя надежности» (в %), который характеризует всю совокупность основных свойств надёжности предъявленных стимулов и ответных реакций. В исследовании не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,096) в зависимости от количества курсов ХТ. Данное обстоятельство определяло, что во всех группах обследуемых, когнитивные нарушения не носили характер нарушений по всем трем блокам когнитивного решения, а формировались по отдельным составляющим принятия решения, что указывает на «мозаичность» выпадения составляющих принятия решения, анализ чего представлен ниже.

Проведен анализ показателя «уровень активации ЦНС» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии. Таблица 45.

Нам не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,102) при оценке «уровня активации ЦНС» в зависимости от количества курсов ХТ. Данное обстоятельство также позволяет указать, что ХТ значимо не влияет на уровень активации ЦНС, тем самым указывая, что проводимая ХТ в рамках заданного диапазона не характеризует критических нарушений активации ЦНС.

Таблица 45 – Показатель СЗМР «уровень активации ЦНС» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии

Показатель	Группы	Уровень активации ЦНС			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	0,00	0,00 – 0,25	23	0,102
	2 группа (4-6 курса)	0,00	0,00 – 1,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	0,00	0,00 – 1,00	51	
	контрольная группа	0,00	0,00 – 0,00	26	

Следующим показателем в оценке когнитивной дисфункции стал анализ «число пропущенных стимулов», который сравнивался в зависимости от количества курсов химиотерапии. Таблица 46.

Таблица 46 – Анализ показателя «пропущенные стимулы» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии

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* ркнтрольная 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 ($p < 0,05$)

В ходе анализа выявлены статистически значимые различия по показателю «число пропущенных стимулов» в зависимости от количества пройденных курсов ХТ ($p = 0,007$). При попарном сравнении групп установлено, что в группе пациенток, получивших 7 и более курсов, данный показатель был значимо выше, чем в контрольной группе ($p = 0,005$). Выявленная закономерность свидетельствует о том, что увеличение числа

курсов ПХТ ассоциировано со снижением концентрации внимания, что проявляется в росте количества пропущенных стимулов при выполнении теста. Данный феномен рассматривается нами как один из компонентов когнитивной дисфункции у женщин с диагнозом РМЖ, коррелирующий с субъективными жалобами пациенток. На рисунке 28 наглядно представлено сопоставление правильных (зеленые столбцы) и неправильных (красные столбцы) ответов на стимул. Верхняя диаграмма – 3 группа, нижняя диаграмма -1 группа.

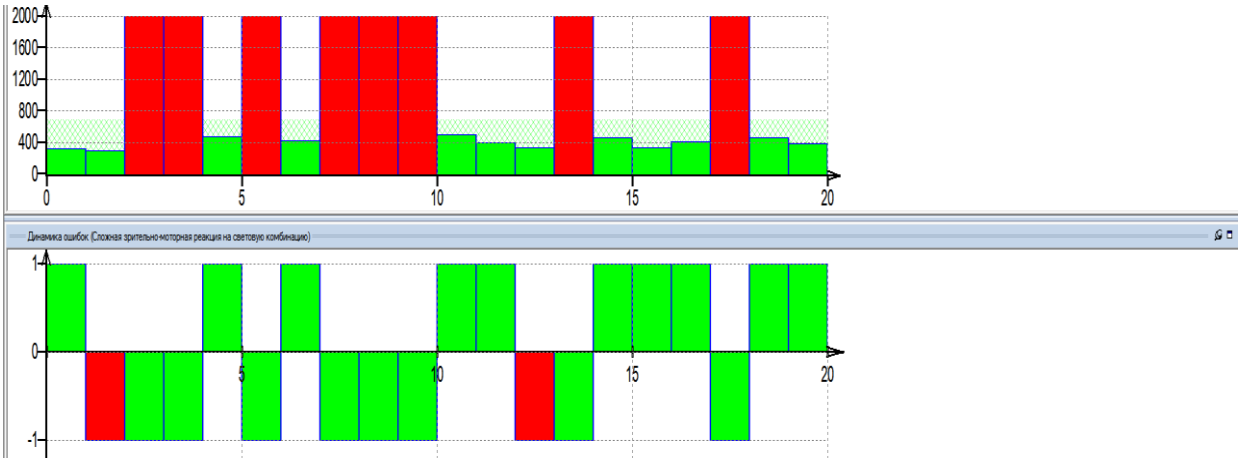


Рисунок 28 – Сопоставление правильных (зеленые столбцы) и неправильных (красные столбцы) ответов на стимул. Верхняя диаграмма – 3 группа, нижняя диаграмма -1 группа.

Следующим анализируемым показателем стало «число упреждающих реакций» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии. Результаты представлены в таблице 47.

Таблица 47 – Анализ показателя «число упреждающих реакций» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии (в группах)

Показатель	Группы	Число упреждающих реакций СЗМР (шт.)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	5,00	0,75 – 11,25	23	< 0,001* ркontрольная группа – 4-6 курса < 0,001 ркontрольная группа – 7 и более курса = 0,005
	2 группа (4-6 курса)	1,00	0,00 – 5,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	1,00	0,00 – 5,00	51	
	контрольная группа	0,00	0,00 – 0,00	26	

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

Были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) показателя «число упреждающих реакций» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии. Так при сравнении группы контроля и 2 группы (4-6 курсов) статистические различия составили $p < 0,001$. В то же время при сопоставлении контрольной группы и 3 группы (7 и более курса) статистические различия были также высокими ($p = 0,005$). Данное обстоятельство так же было расценено нами, как снижение концентрации внимания, указывающее на наличие когнитивной дисфункции.

Представлял интерес выполнение и анализ показателя «суммарное число ошибок» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии. Таблица 48.

Таблица 48 – Показатель «суммарное число ошибок» в зависимости от количества курсов химиотерапии

Показатель	Группы	Суммарное число ошибок (шт.)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	1,50	0,00-8,75	23	0,007* ркontрольная группа – 7 и более курса = 0,007
	2 группа (4-6 курса)	5,00	0,00 – 15,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	14,40	1,00 – 21,25	51	
	контрольная группа	0,00	0,00 – 0,00	26	

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

Были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,007$) показателя «суммарное число ошибок» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии. При сравнении контрольной группы было выявлено, что в 3-й группе (7 и более курсов) суммарное число ошибок было выше, статистические различия составили $p = 0,007$. Оценка данного теста указывает, что при выполнении задания, у женщин с РМЖ регистрируется наличие сложностей с оценкой значимости (да/нет) предъявляемого стимула, что также объективно указывает на наличие когнитивной дисфункции в 3-й обследуемой группе с большим числом проведенных курсов ХТ, что расценено нами как нейротоксический фактор ХТ.

Показатель «уровень безошибочности» в зависимости от количества курсов, проведенных химиотерапией в группах представлен в таблице 49.

Таблица 49 – Показатель «уровень безошибочности» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группах

Показатель	Группы	Уровень безошибочности			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	0,00	0,00 – 1,00	23	0,085
	2 группа (4-6 курса)	0,00	0,00 – 3,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	0,00	0,00 – 3,00	51	
	контрольная группа	0,00	0,00 – 0,00	26	

Нам не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,085) показателя «уровень безошибочности» в зависимости от количества курсов химиотерапии. Данное обстоятельство указывает на тот факт, при котором не было отмечено значимых когнитивных нарушений. Тем не менее, отдельные показатели/блоки участвуют в формировании когнитивного дефицита по ряду показателей, что нами рассмотрено в дальнейших тестах.

Показатель «среднее время реакции» (СВР) на стимул в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группах представлен в таблице 50.

Таблица 50 – Показатель «среднее время реакции» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группах

Показатель	Группы	Среднее время реакции (СВР) СЗМР (мс.)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	469,50	307,50 – 603,00	23	0,061
	2 группа (4-6 курса)	434,00	252,00 – 556,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	392,50	291,25 – 497,75	51	
	контрольная группа	529,50	381,75 – 682,00	26	

Нам не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,061) показателя «среднее время реакции» в зависимости от количества курсов ХТ.

Показатель «уровень быстродействия» в зависимости от количества курсов химиотерапии представлен в таблице 51.

Таблица 51 – Показатель «уровень быстродействия» в зависимости от количества курсов химиотерапии в группах

Показатель	Группы	Уровень быстродействия			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	0,00	0,00 – 0,25	23	0,102
	2 группа (4-6 курса)	0,00	0,00 – 1,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	0,00	0,00 – 1,00	51	
	контрольная группа	0,00	0,00 – 0,00	26	

Не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,102) показателя «уровень быстродействия» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группах.

Показатель «скорость времени реакций» (СВР) (мс) в зависимости от количества курсов химиотерапии в группах представлен в таблице 52.

Таблица 52 – Показатель «скорость времени реакций» (мс) в зависимости от количества курсов химиотерапии в группах

Показатель	Группы	Скорость времени реакций (мс)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	265,50	64,00-277,50	23	0,005* ркнтрольная группа – 4-6 курса = 0,008 ркнтрольная группа – 7 и более курса = 0,005
	2 группа (4-6 курса)	236,00	77,00 – 315,25	65	
	3 группа (7 и более курса)	155,50	49,00 – 303,00	51	
	контрольная группа	319,50	245,50-373,00	26	

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

Были установлены статистически значимые различия ($p = 0,005$) показателя СВР (в мс) в зависимости от количества курсов химиотерапии. При сравнении различных групп, была выявлена иная достоверность. Так при сопоставлении контрольной группы с 2-й группой (4-6 курсов) статистические различия составили $p = 0,008$. Сопоставление контрольной группы с 3-1 группой (7 и более курсов) статистические различия были выше и составили $p= 0,005$. Рисунок 29.

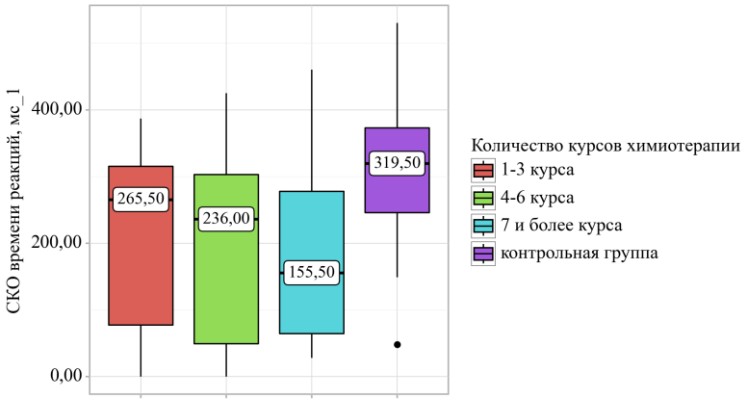


Рисунок 29 – Показатель «скорость времени реакций» (в мс) в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группах.

Следующим компонентом для оценки когнитивных функций показателя «уровень стабильности реакций» в зависимости от количества проведенных курсов ХТ в группах. Таблица 53.

Таблица 53 – Показатель «уровень стабильности реакций» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группах

Показатель	Группы	Уровень стабильности реакций			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	0,00	0,00 – 0,50	23	0,104
	2 группа (4-6 курса)	0,00	0,00 – 3,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	0,00	0,00 – 3,00	51	
	контрольная группа	0,00	0,00 – 0,00	26	

Нам не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,104) показателя «уровень стабильности реакций» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии.

Выполнен анализ показателя «медиана» (Me) в зависимости от количества курсов химиотерапии в группах. Таблица 54.

Таблица 54 – Показатель медиана (Me) в зависимости от количества курсов химиотерапии в группах

Показатель	Категории	Медиана (Me) СЗМР (мс.)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	378,00	320,25 – 564,50	23	0,134
	2 группа (4-6 курса)	348,00	242,00 – 457,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	344,00	276,25 – 428,50	51	
	контрольная группа	409,50	282,75 – 547,00	26	

Не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,134) показателя «медиана» (Me) в зависимости от количества курсов химиотерапии. Медиана, или серединное значение, набора чисел это число, значение которого находится в середине этого набора. В группах при проведении теста СЗМР не нашло значимых статистических различий в группах.

Таблица 55 – Показатель «уровень функционального состояния ЦНС» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группах

Показатель	Группы	Уровень функционального состояния ЦНС			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	4,00	2,75 – 4,00	23	0,001* рконтрольная группа – 4-6 курса = 0,003 рконтрольная группа – 7 и более курса = 0,005
	2 группа (4-6 курса)	2,00	2,00 – 4,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	3,00	2,00 – 4,00	51	
	контрольная группа	4,00	4,00 – 4,00	26	

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

Показатель «уровень функционального состояния ЦНС» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группах представлен в таблице 55.

Нами были установлены статистически значимые различия (p = 0,001) показателя «уровень функционального состояния ЦНС» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группах. При этом следует отметить, что при сопоставлении контрольной группы и 2-й группы (4-6 курсов ХТ) статистические различия составили p = 0,003, а при сопоставлении контрольной группы и 3 группы (7 и более курса) статистические различия составили p = 0,005. Результаты данного анализа указывают, что при использовании ХТ снижается уровень функционального состояния ЦНС в зависимости от количества курсов ХТ. Рисунок 30.

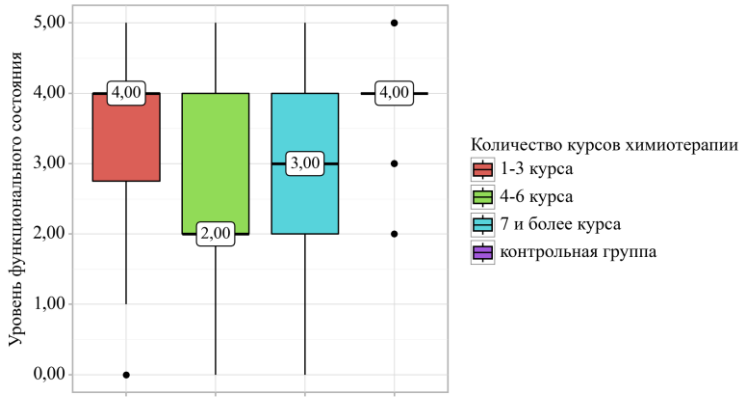


Рисунок 30 – Показатель «уровень функционального состояния ЦНС» в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группах.

Таким образом, ряд показателей по исследованию с использованием теста СЗМР, среди которых количество допустимых ошибок, скорость времени реакций, уровень функционального состояния ЦНС указывают на объективное нарушение когнитивного функционирования, что в сочетании с показателями шкалы МоСА, позволяет статистически значимо утверждать о нарушениях в когнитивной сфере, с ростом данных нарушений с увеличением проведенных курсов ХТ.

Данное обстоятельство следует принимать во внимание при проведении курсовой ХТ у женщин с РМЖ с необходимостью использования нейропротективной терапии.

4.2. Исследование вегетативных проявлений у женщин с раком молочной железы в зависимости от проводимых курсов ХТ.

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) по таким показателям как:

1) частота сердечных сокращений (ЧСС), 2) вариационный размах, 3) уровнь вариабельности, 4) медиана, 5) мода, 6) амплитуда моды, 7) индекс напряжения, 8) количество анализируемых RR-интервалов, 9) общая мощность спектра, 10) мощность медленных волн второго порядка, 11) вегетативные нарушения (диагностический коэффициент). Ряд показателей также анализировался нами, но не вошел в описательную часть главы, так как не имел статистически значимых различий с контрольной группой.

Использование методики ВКМ по вышеописанным показателям позволяло нам оценить ряд значений, указывающих на состояния тонуса, реактивности и доминирующего влияния разных звеньев ВНС на процессы адаптации при исследуемой патологии.

Нами был проведен анализ частоты сердечных сокращений (ЧСС), уд. /мин., как показателя «физиологического нормального ритма сердцебиения» который является важным признаком для первичного различения нормального ритма сердца и разнообразных нарушений ритма сердца. Анализ был проведен в зависимости от количества проводимых курсов химиотерапии в группах. Результаты представлены в таблице 56.

Таблица 56 – Анализ показателей ЧСС, (уд/мин) в зависимости от количества курсов химиотерапии в группах

Показатель	Группы	ЧСС уд/мин			p
		Me	$Q1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	74,50	62,00 – 76,25	23	< 0,001* ркнтрольная группа – 4-6 курса = 0,004 ркнтрольная группа – 7 и более курса = 0,002
	2 группа (4-6 курса)	75,00	59,75 – 82,50	65	
	3 группа (7 и более курса)	76,00	64,00 – 89,00	51	
	контрольная группа	65,50	69,75 – 82,50	26	

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

Нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при оценке ЧСС, уд/мин. в зависимости от количества курсов химиотерапии. При сопоставлении контроля и 2-й группы (4-6 курсов) статистические различия составили $p = 0,004$. При сопоставлении показателей контрольной группы и 3-й группы (7 и более курсов) статистические различия были выше и составили ($p = 0,002$).

Показатель «вариационный размах» в зависимости от количества курсов химиотерапии в группах представлен в таблице 57.

Таблица 57 – Показатель «вариационный размах» в зависимости от количества курсов химиотерапии в группах

Показатель	Группы	Вариационный размах (мс)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	3,00	3,00 – 4,00	23	< 0,001* ркнтрольная группа – 4-6 курса = 0,007 ркнтрольная группа – 7 и более курса < 0,001
	2 группа (4-6 курса)	4,00	3,00 – 5,00	65	
	3 группа (7 и более курса)	4,00	3,00 – 5,00	51	
	контрольная группа	3,00	3,00 – 3,00	26	

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

Нами установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при сопоставлении показателя «вариационный размах» в зависимости от количества курсов химиотерапии. Сопоставление контроля и 2-й группы (4-6 курсов) показало статистические различия ($p = 0,007$). Сопоставление показателя контрольной группы и 3-й группы (7 и более курсов) показало статистические различия $p < 0,001$. Данное обстоятельство указывает на увеличение статистической значимости с увеличением числа курсов ХТ на показатель «вариационный размах», значение которого является значимым и отражает «степень напряжения регуляторных систем и влияния парасимпатической нервной системы» (Brüser C., Stadlthanner K., de Waele S., Leonhardt S. 2011). Более наглядно это представлено на рисунке 31.

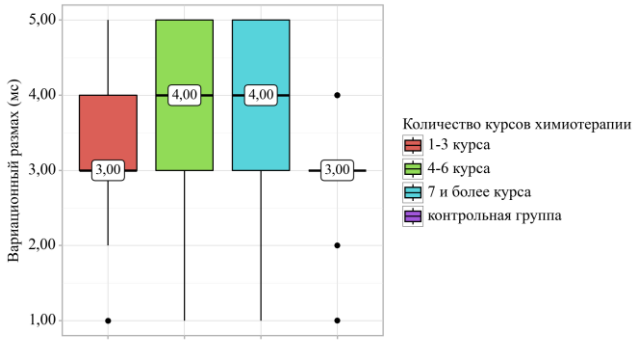


Рисунок 31 – Показатель «вариационный размах» в зависимости от количества проводимых курсов химиотерапии в группах.

Показатель «уровень вариабельности», что может отражать ряд оценочных факторов, где высокая вариабельность ЧСС свидетельствует о хорошем состоянии здоровья и способности организма эффективно реагировать на стрессовые факторы, в то время как низкая вариабельность может указывать на эмоционально-стрессовые нарушения организма с анализом, который проводился в зависимости от количества проводимых курсов химиотерапии в группах. Результаты представлены в таблице 58.

Таблица 58 – Показатель «уровень вариабельности» в зависимости от количества проводимых курсов химиотерапии в группах

Показатель	Группы	Уровень вариабельности (усл.ед.)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Количество курсов ХТ	1 группа (1-3 курса)	800,56 ± 99,34	747,63 – 853,50	23	0,206
	2 группа (4-6 курса)	758,24 ± 116,88	724,67 – 789,71	65	
	3 группа (7 и более курса)	769,18 ± 89,98	739,61 – 798,76	51	
	контрольная группа	807,58 ± 113,08	761,90 – 853,25	26	

Нам не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,206) показателя «уровень вариабельности» в зависимости от количества курсов химиотерапии в группах.

Другим показателем состояния ВНС явился анализ показателя «Мода» (Мо), что является одним или несколькими значениями во множестве наблюдений, которые встречаются наиболее часто. Показатель «Мода» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах представлен в таблице 59.

Таблица 59 – Показатель «мода» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах

Показатель	Группы	Мода (мс)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	53,38 ± 19,02	43,25 – 63,52	23	< 0,001* p4-6 курса – контрольная группа < 0,001 p7 и более курса – контрольная группа < 0,001
	2 группа (4-6 курса)	61,92 ± 18,68	56,55 – 67,29	65	
	3 группа (7 и более курса)	64,25 ± 16,31	58,89 – 69,61	51	
	контрольная группа	57,04 ± 6,54	43,40 – 66,68	26	

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

Были установлены статистически значимые различия (p < 0,001) по показателю «Мода» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах. Проведенное исследование и сопоставлении показателей 2-й группы (4-6 курсов) и контрольной группы статистические различия составили p < 0,001, при сопоставлении показателей 3-й группы (7 и более курсов) и

контрольной группы статистические различия составили p < 0,001. Рисунок 32.

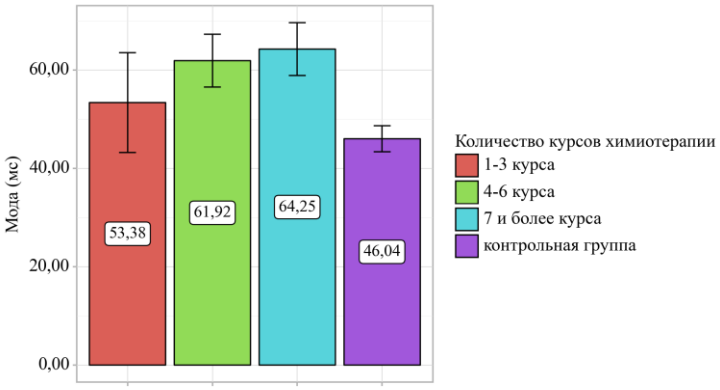


Рисунок 32 – Показатель «мода» в зависимости от количества проводимых курсов химиотерапии в группах.

Был проведен анализ показателя «амплитуда моды» (Амо) что характеризует число RR-интервалов, соответствующих значению моды, в % к объёму выборки в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах. Таблица 60.

Таблица 60 – Показатель «Амплитуда моды» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах

Показатель	Группы	Амплитуда Моды (Амо) (мс.)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	692,69 ± 83,90	647,98 – 737,39	23	0,276
	2 группа (4-6 курса)	661,84 ± 101,87	632,58 – 691,10	65	
	3 группа (7 и более курса)	685,16 ± 80,47	658,71 – 711,61	51	
	контрольная группа	703,65 ± 99,88	663,31 – 744,00	26	

Нам не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,276) показателя «амплитуда моды» в зависимости от количества проведенных курсов ХТ.

Показатель «индекс напряжения» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах представлен в таблице 61.

Таблица 61– Показатель «индекс напряжения» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах

Показатель	Группы	Индекс напряжения (%/мс)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	890,69 ± 128,37	822,28 – 959,09	23	0,103
	2 группа (4-6 курса)	823,00 ± 136,52	783,79 – 862,21	65	
	3 группа (7 и более курса)	838,16 ± 129,15	795,71 – 880,61	51	
	контрольная группа	888,04 ± 113,30	842,27 – 933,80	26	

Нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,103) показателя «индекс напряжения» в зависимости от количества курсов ХТ. Данное обстоятельство указывает, что ни в одной из групп не выявлено доминирования эрготропных/симпатических механизмов функционирования ВНС.

Следующим показателем ВКМ нами был выполнен анализ «количества анализируемых RR-интервалов» параметр, которого рассчитывается для оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР). Анализ проводился в зависимости от количества проводимых курсов химиотерапии в группах. Результаты представлены в таблице 62.

Таблица 62 – Показатель «количества анализируемых RR-интервалов» в зависимости от количества проводимых курсов химиотерапии в группах

Показатель	Группы	Кол-во анализ. RR-интервалов (шт.)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	172,50	127,50 – 246,00	23	0,005* ркнтрольная группа – 4-6 курса = 0,034 ркнтрольная группа – 7 и более курса = 0,013
	2 группа (4-6 курса)	118,00	81,75 – 152,75	65	
	3 группа (7 и более курса)	117,50	156,25 – 195,50	51	
	контрольная группа	200,50	76,00 – 208,00	26	

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

Были установлены статистически значимые различия ($p = 0,005$) по количеству анализируемых RR-интервалов в зависимости от количества курсов ХТ в группах. При этом сопоставление контрольной группы и 2-й группы (4-6 курсов), где статистические различия составили $p = 0,034$. В то же время сопоставление контрольной группы и 3-й группы (7 и более курсов) статистические различия составили $p = 0,013$, что указывало на тот факт, что чем больше число проведенных ХТ, тем статистически значимее различия относительно лиц, которым ХТ не проводилась. Информативность показателя ВСР, по показателю «количества анализируемых RR-интервалов» имеет отношение к адаптационным механизмам, позволяющим формировать восстановительные реакции в зависимости от внутренних дестабилизирующих процессов, к которым можно отнести проведение курсов ХТ. Рисунок 33.

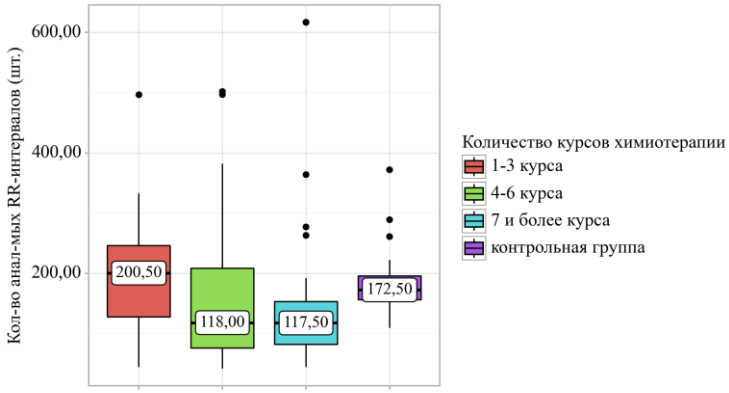


Рисунок 33 – Показатель «количество анализируемых RR-интервалов» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах.

Следующим анализируемым сегментом ВКМ нами был проведен по показателю «общая мощность спектра» значение, которого является суммарной мощностью спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР), указывающей на *общий адаптационный резерв организма*. Анализ проводился в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах. Таблица 63.

Таблица 63– 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* рконтрольная группа – 4-6 курса = 0,040 рконтрольная группа – 7 и более курса = 0,019
	2 группа (4-6 курса)	284,71	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. При этом

сопоставление контрольной группы и 2-й группы (4-6 курсов) статистические различия, составившие p = 0,040, в то же время сопоставление контрольной группы и 3-й группы (7 и более курсов) выявило статистические различия, составившие p = 0,019.

Нами отмечено статистически значимое снижение общих адаптационных резервов организма во 2-й и 3-й группах. Рисунок 34.

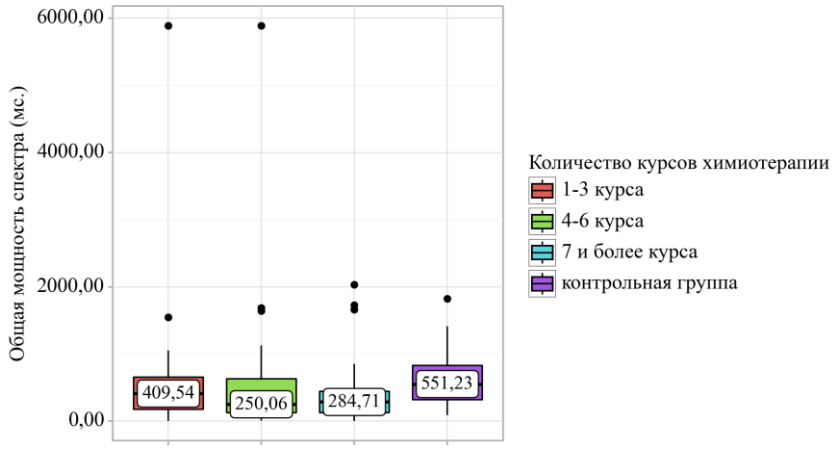


Рисунок 34 – Показатель «общей мощности спектра» ВКМ в группах в зависимости от количества проводимых курсов ХТ

Показатель «мощность медленной волны второго порядка», который характеризует влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр с последующим анализом в зависимости от количества курсов ХТ в группах представлен в таблице 64.

Таблица 64 – Показатель «мощность медленной волны второго порядка» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах

Показатель	Группы	Мощность медленных волн второго порядка (мс.)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	556,42	314,32 – 813,49	23	< 0,001* ркнтрольная группа – 4-6 курса = 0,003 ркнтрольная группа – 7 и более курса = 0,005
	2 группа (4-6 курса)	238,70	284,92 – 754,44	65	
	3 группа (7 и более курса)	179,21	123,57 – 389,34	51	
	контрольная группа	567,25	105,66 – 616,76	26	

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

Нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) по показателю «мощность медленной волны второго порядка», в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах. Детальное сопоставление контрольной группы и 2-й группы (4-6 курсов) показало статистические различия, составившие $p = 0,003$, в то время, как сопоставление контрольной группы и 3-й группы (7 и более курсов) выявило статистические различия, составившие $p = 0,005$. Данное обстоятельство указывает на статистически значимое снижение влияния высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, что меняет механизм адаптационных процессов при проведении ХТ в группах с 4 и более курсов. Статистических различий между контрольной группой и 1-й группой найдено не было. Более наглядно это представлено на рисунке 35.

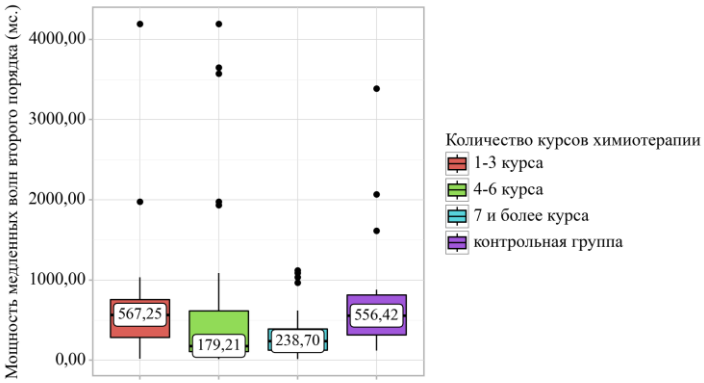


Рисунок 35 – Показатель «мощность медленной волны второго порядка» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах.

Показатель, связанный с коэффициентом «вегетативных нарушений» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах представлен в таблице 65.

Таблица 65 – Показатель, связанный с коэффициентом «вегетативных нарушений» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах

Показатель	Группы	Вегетативные нарушения, (диагностический коэффициент)			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Количество курсов химиотерапии	1 группа (1-3 курса)	-3,77	-5,90 – -0,14	23	< 0,001* рконтрольная группа – 1-3 курса < 0,001 рконтрольная группа – 4-6 курса < 0,001 рконтрольная группа – 7 и более курса < 0,001
	2 группа (4-6 курса)	-3,09	-4,89 – -0,34	65	
	3 группа (7 и более курса)	-3,95	-6,62 – 2,43	51	
	контрольная группа	13,01	11,71 – 15,62	26	

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

Нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) относительно группы контроля показателя «вегетативные нарушения» в зависимости от количества проводимых курсов ХТ в группах. Данное обстоятельство указывает, на преобладание трофотропного звена доминирования ВНС при проведении курсов ХТ. Диагностический коэффициент, как показатель вегетативной дисфункции, статистически значимо прослеживался уже на этапе коротких курсах ХТ, так и при более длительных курсах. Рисунок 36.

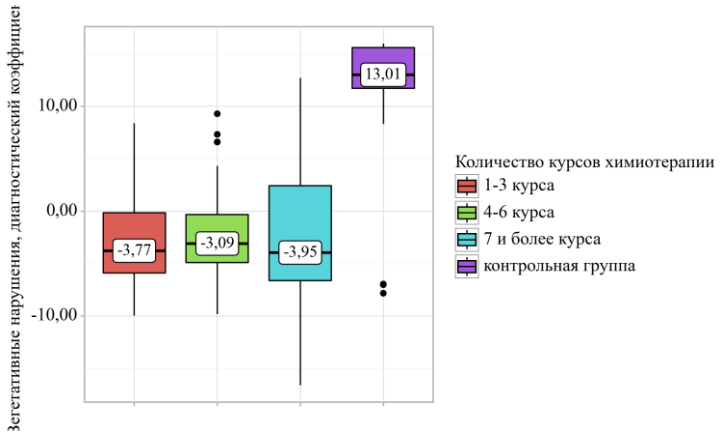


Рисунок 36 – Показатель диагностического коэффициента «вегетативные нарушения» в зависимости от количества курсов ХТ в группах.

Резюме. Анализ полученных данных позволяет утверждать, что проводимые курсы ХТ влияют на когнитивную и психоэмоциональную сферу больных с РМЖ. Отмечено, что во 2-й (4-6 курсов ХТ) и 3-й (7 и более курсов ХТ) группах были найдены статистически значимые различия с контрольной группой, связанные с когнитивными нарушениями, где была отмечена корреляционная зависимость: чем больше было проведено курсов ХТ, тем значимее проявлялись когнитивные нарушения. Такая же направленность прослеживалась в психоэмоциональной сфере, обусловленная астенией, тревожностью/тревогой, депрессивными проявлениями. Нами отмечено, что в 1-й группе (1-3 курсов ХТ) статистически значимых различий с группой

контроля выявлено не было, что позволяло утверждать, что короткие курсы ХТ не влияют на когнитивные нарушения у больных с РМЖ. Данное обстоятельство позволяет считать, что 1-я группа могла бы стать группой сравнения (контрольной группой) в проведенном исследовании.

Нарушения в вегетативной сфере имели статистически значимые различия относительно группы контроля во всех исследуемых группах, при этом отмечено, что чем больше было проведено курсов ХТ, тем выше была статистическая достоверность полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы онкологии в течение последних десятилетий становятся одной из актуальных проблем медицины. В этой связи особое значение имеет проблема рака молочной железы [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].

Несмотря на значительные успехи в исследованиях онкологических заболеваний, РМЖ остается серьезной проблемой здравоохранения и в настоящее время представляет собой главный приоритет биомедицинских исследований. Во всем мире РМЖ является наиболее распространенным раком, поражающим женщин, и ожидается, что его заболеваемость и смертность значительно возрастут в ближайшие годы. В последнее время интерес исследователей привлекает РМЖ. Так рак молочной железы у женщин младше 45 лет становится ведущей причиной онкологической смертности в этой возрастной группе. Заболевание отличается высокой гетерогенностью и агрессивными биологическими особенностями, однако стандартные подходы к лечению не учитывают возраст пациенток, а специфика данного типа рака остается малоизученной. [Anastasiadi Z., Lianos G.D., Ignatiadou E., 2017].

Следует отметить, что по оценкам ряда авторов в 2020 году наиболее часто диагностируемыми видами рака во всем мире был РМЖ у женщин, что составляло 2,26 миллиона случаев. Для сравнения рак легких составил 2,21 миллиона случаев, а рак предстательной железы 1,41 миллиона случаев [Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al., 2021].

РМЖ является наиболее часто диагностируемым раком у женщин и занимает второе место среди причин смерти, связанной с раком, у женщин [Libson S, Lippman M., 2014, Meng X, Chang X, Qin P, Li Y, Guo Y. 2023].

Хотя широкое использование адъювантных химиотерапевтических и гормональных агентов снизило смертность от РМЖ, ряд авторов задаются вопросом, кто выиграет от такого лечения, а кто, вероятно, столкнется с

токсичностью, проводимой ХТ [Braden M. A., Stankowski V. R., Engel M. J., Onitilo A. A., 2014].

И здесь одним из важных аспектов проводимой ХТ становится нейротоксичность, в след за которой формируется проблема диагностики и оценка когнитивных нарушений у женщин с РМЖ, что является крайне сложной, так как спектр когнитивной дисфункции носит не четко выраженный характер в силу ряда причин, среди которых следует отнести фиксация внимания на основном заболевании.

К ФР, способствующие к формированию мнестических нарушений, после ХТ можно причислить:

1) нейротоксический эффект, где цитостатики влияя непосредственно на клетку, могут способствовать гибели [Lange M., Joly F., Vardy J. et al., 2019, Liou K.T., Ahles T.A., Garland S.N. et al. 2019, Rodriguez N., Fawcett J.M., Rash J.A. et al. 2021, Ancoli-Israel S., Liu L., Natarajan L. et al., 2022].

2) эстроген и тестостерон обладают нейропротекторным действием в то время, как ХТ снижет их уровень, тем самым опосредованно формирует мнестические нарушения [Lange M., Joly F., Vardy J. et al., 2019] и

3) окислительный стресс.

Кроме того, пациенты с РМЖ подвержены высокому риску развития психических расстройств, к которым можно отнести такие проявления, как депрессия и тревога. (Konstantinos Tsaras et al. 2018). Распространенность тревожности среди больных РМЖ составляет 41,9%. Высокий уровень тревожности среди больных с РМЖ указывает на важность психологических и физических факторов, у больных РМЖ (Hashemi SM, Rafiemanesh H, Aghamohammadi T., et. al. 2020).

С другой стороны, восстановительные механизмы у женщин с РМЖ на фоне проводимой ХТ носят характер не только когнитивных и психоневрологических расстройств, но также нарушение процессов адаптации, тем самым определяя качество жизни пациентов с РМЖ и

перспективы их выздоровления. Данные положения легли в основу исследования и определили цель и задачи данной работы.

Цель исследования явилась возможность реализации диагностического поиска когнитивных, психоневрологических и адаптационных нарушений у больных с РМЖ с учетом проводимой курсовой химиотерапии и с уточнением выраженности данных нарушений.

В работе оценивались субъективные и объективные неврологические проявления у женщин с РМЖ при применении неоадъювантной ХТ с различным количеством курсов. Нами использовались адаптивные современные методы исследования с использованием оценочных шкал, объективных нейрофизиологических методов исследования.

На современном этапе терапия РМЖ добилась больших успехов, позволяя улучшить исход заболевания даже на последних стадиях, однако последствия фармакотерапии оставляют желать лучшего. Наиболее частыми осложнениями, возникающими после проводимой ХТ становятся такие проявления, как дисменорея, онемение, жжение, боль и слабость в области кистей и стоп, кардиомиопатия [Wampler MA, Hamolsky D, Hamel K et al. 2005], нарушение когнитивных функций [Rodríguez Martín B, Fernández Rodríguez EJ, Rihuete Galve MI et al. 2020], астеновегетативная симптоматика [Swayampakula A.K., Alkhouri N., Haut M.W. et al. 2007, Mezei T., Hajdu M., Czigléczki G. et al.2020,] не имея при этом четкой систематизации.

При проведении курсовой ХТ при РМЖ многими авторами отмечено формирование неврологических нарушений преимущественно связанных с патологией периферической нервной системы, что неоднократно описано в различных исследованиях [Каменская О. В., Клинкова А. С., Самойлова Е. А.2022, Sergienko E.A., Tsiring D.A., Pakhomova Ya. N., Ponomareva I.V. 2023, Pereira S., Araújo N., Fontes F. et al. 2023; van de Graaf D.L., Mols F., Smeets T. et al. 2023]. В этой связи мнестико-гностические проявления, которым в меньшей степени уделялось внимание в исследованиях в большей степени

способны менять качество жизни, что диктует необходимость медикаментозной нейрокоррекции.

Нами было обследовано 139 женщин с диагнозом «рак молочной железы» и 26 практически здоровых женщин сопоставимого возраста в качестве контрольной группы. Клиническое и инструментальное обследование пациентов проводилось на базе краевого онкологического диспансера города Ставрополя и на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СтГМУ. Для оценки влияния ХТ на когнитивный потенциал нами было сформировано 3 основные группы, где первую группу составили пациенты, которым ХТ была проведена не более 3 курсов. Вторую группу составили женщины, которым ХТ проводилась от 4 до 6 курсов. Третью группу составили женщины, которым ХТ была проведена от 7 и более курсов.

Критерии включения: Рак молочной железы: первично неоперабельный РМЖ стадия заболевания - IIIA (кроме T3 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: Заболевание РМЖ первично операбельный в стадии 0, I, II, IIIA (T3N1M0). Рак молочной железы у пациентов старше 50 лет; РМЖ: диссеминированная форма стадия IV; НЕ-2 положительный РМЖ. Проводимая неоадъювантная химиотерапия в режиме кроме (АСх4 Рх12). Мужчины; Проводимая ранее лучевая терапия и оперативное вмешательство; Перенесенные нейроинфекции; Перенесенные черепно-мозговые травмы; Наличие в анамнезе вредных привычек.

Анализ субъективных данных позволяет отметить, что в исследованных группах жалобы, связанные с когнитивной дисфункцией носили различный характер. Обращало на себя внимание, что пациентки с РМЖ не в полной мере

оценивали имеющийся у них когнитивный дефицит. При тщательном сборе анамнеза и целенаправленном выявлении жалоб у больных были отмечены следующие субъективные проявления: снижение концентрации внимания, снижение памяти на текущие события, забывчивость, которую больные не замечали за собой ранее, трудности подбора слов при разговоре, чувство тревоги и проявление депрессии.

В результате исследования нами было отмечено, что данные симптомы усиливались с увеличением проводимых курсов ХТ. Результаты анализа были статистически значимыми в группах относительно группы контроля.

Для оценки объективной неврологической симптоматики нами был проведен анализ неврологического статуса у женщин с РМЖ в разных исследуемых группах относительно контрольной группы, что позволяло сравнить наличие неврологических симптомов и проанализировать их специфичность. Субъективная симптоматика формировалась с наличием заинтересованности когнитивной сферы, мозжечковой недостаточности и вегетативных проявлений, что нашло отражение в объективных методах исследования. Объективные неврологические симптомы указывали на формирование рассеянной микросимптоматики, легких координаторных нарушений с преимущественным вовлечением и заинтересованностью вегетативной нервной системы.

Так при сравнении групп, связанных с количеством проведенных курсов ХТ в зависимости от показателей МоСА теста (в баллах), были выявлены существенные статистические различия ($p < 0,001$) в группах. Нами было отмечено, что с нарастанием количества курсов ХТ снижалось количество баллов по шкале МоСА у обследованных, что указывало на влияние количества курсов ХТ на когнитивную сферу у женщин с РМЖ.

Нами выявлена четкая отрицательная корреляция числа химиотерапий и низкого балла теста МоСА – ($k = -0,675$) ($p<0,001$), что говорит о том, что чем больше было проведено курсов ХТ, тем снижались когнитивные функции.

Было отмечено, что чем больше было проведено курсов ХТ, тем выше статистическая значимость теста шкалы МоСА.

Найдена статистически значимая зависимость ($p < 0,001$) показателя «тревоги» и снижение баллов при исследовании МоСА теста в группах. Те же самые были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при сопоставлении теста Спилбергера–Ханина в зависимости от количества курсов ХТ, указывающие на повышение тревожности с увеличением числа курсов ХТ.

Следует заметить, что в нашем исследовании при сопоставлении различных групп были выявлены схожие результаты, что указывало, что независимо от проведенных курсов ХТ во всех группах женщины испытывали значимые симптомы тревожности.

При сравнении показателя «невротическая депрессия» в зависимости от показателя по тесту МоСА была установлена статистически значимая зависимость, при этом чем ниже оценка показателей по тесту МоСА (в баллах), тем выше показатели «невротическая депрессия».

Было установлено, что в первой группе НД выше относительно 2-й и 3-й групп, что является очевидным, принимая во внимание эмоционально-психологическую составляющую состояния у пациентов с РМЖ на этапе постановки диагноза и начало проведения ХТ при данном заболевании.

При сопоставлении показателя астении с оценкой диагностического коэффициента в зависимости от МоСА теста нами были установлены статистически значимые различия ($p<0,001$). Данные, полученные при сопоставлении указывают на увеличение диагностического коэффициента в зависимости от группы, где чем меньше балл по баллам МоСА теста, тем статистически значимо выше астения.

При анализе шкалы Бека в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии, нами были выявлены статистически существенные различия ($p<0,001$). Следует заметить, что при сопоставлении различных

групп нами были отмечены статистически схожие результаты, что указывало на тот факт, при котором можно утверждать, что независимо от проведенных курсов ХТ во всех группах женщины испытывали симптомы депрессии. Возможно, данное обстоятельство требует медикаментозной коррекции и дальнейшей оценки уровня депрессивного состояния и выяснения влияния ХТ на уровень депрессии или данные проявления носят характер ситуационного проявления, обусловленного основным заболеванием.

Для объективизации когнитивных нарушений у женщин с РМЖ в исследуемых группах нами было проведено объективное исследование с использованием прибора «Психофизиолог». Были выявлены существенные статистические различия в группах по следующим показателям: «максимальное время реакции», «число пропущенных стимулов», «число упреждающих реакций», «суммарное число ошибок», «скорость времени реакции» и «уровень функционального состояния ЦНС» в зависимости от количества проведённых курсов ХТ в группах, что объективно указывало на нарушение восприятия, анализа и принятия решения, что в целом определяет когнитивные нарушения.

Для понимания и оценки нейротоксичности, проводимой ХТ в зависимости от количества проведённых курсов, нами было проведено исследование, где были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), связанные с оценкой концентрации основного белка миелина (ОБМ) в крови (мкг/л) в группах. Так относительно контрольной группы в 1-й группе статистические различия составили $p = 0,037$; относительно 2-й групп статистические различия составили $p=0,003$; относительно 3-й группа 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.

Приходится признать, что выявленные легкие когнитивные нарушения нередко не оцениваются в диагностическом поиске, что во многих случаях не формирует лечебных мероприятий, направленных на устранение/предотвращение данных нарушений.

При анализе субъективной и объективной симптоматики нами было обращено внимание на вегетативные нарушения, что требовало объективного подтверждения. В этой связи нами проводилась оценка состояния вегетативной нервной системы с использованием методики вариационной кардиоинтервалометрии по 11 показателям.

Были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при оценке ЧСС (уд. мин.) и показателя «вариационный размах» в зависимости от курсов проводимой ХТ, указывающие на повышенное влияние парасимпатической нервной системы у пациентов с проводимой ХТ.

Также были установлены статистически значимые различия по показателю «мода» ($p = 0,001$) и общей мощности спектра ВКМ ($p = 0,018$) в зависимости от количества проведённых курсов ХТ в группах, указывающие на доминирование парасимпатического звена регуляции.

В зависимости от количества курсов ХТ в группах, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) показателя «мощность медленной волны II порядка», характеризующего влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр при доминировании парасимпатической нервной системы.

Показатель диагностического коэффициента «вегетативные нарушения» в зависимости от количества курсов химиотерапии в группах, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) относительно группы контроля. Нарушения в вегетативной сфере имели статистически значимые различия относительно группы контроля во всех

исследуемых группах, при этом отмечено, что чем больше было проведено курсов ХТ, тем достоверность полученных результатов была статистически выше.

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. Вагусное/трофотропное влияние имеет важное значение для формирования физиологической основы адаптационных механизмов при РМЖ с учетом проводимого длительного восстановительного периода при данной патологии, что в том числе определяет качество когнитивного восстановления у женщин с РМЖ на фоне проводимой химиотерапии.

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 МоСА (в баллах), были обнаружены существенные статистические различия ($p<0,001$) в группах. Выявленная четкая отрицательная корреляция количества химиотерапий и теста МоСА – ($k= - 0, 675$) ($p<0,001$), указывает, что чем больше было проведено курсов химиотерапии, тем ниже балл теста МоСА. 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агияр, Ф.Н. Рак молочной железы от диагностики до лечения / Ф.Н. Агияр, Ф. де Алмейда Коста, А.К. де Атаиде Гоэс, и др.- М.- 2024.

2. Айтмагамбетова, М. А. Рак молочной железы в Западном Казахстане: заболеваемость, смертность и факторы, влияющие на выживаемость / М.А. Айтмагамбетова и др. // Экология человека. - 2021.- № 7.- С. 51–57.

3. Азизова, Т.В. Рак молочной железы у женщин, подвергшихся профессиональному облучению / Т.В. Азизова, М.В. Банникова, О.В. Зубкова, А.В. Румянцева // Проблемы репродукции.- 2019.- Т. 25.- № 5.- С. 22–29.

4. Алиева, З.Х. Клинические маркеры сердечной недостаточности и рак молочной железы; побочные действия химиотерапии / З.Х. Алиева // Атеросклероз. - 2022.- Т. 18.- № 3.- С. 248–249.

5. Алексеев, М. Рак молочной железы: десятилетие прорыва / М. Алексеев // Ремедиум. - 2011.- № 12.- С. 24-29.

6. Ахмедов, В.А. Современные аспекты рациональной организации и проведения медицинской реабилитации пациенток, перенесших рак молочной железы / В.А. Ахмедов, В.А. Лагуточкина // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. - 2021.- Т. 3.- № 2.- С. 223–230.

7. Бабенко, Д.В. Современные возможности диагностики когнитивных нарушений / Д.В. Бабенко и др.// Современные проблемы науки и образования. - 2022.- № 5.- С. 132.

8. Белоус, Д.А. Неврологические проявления, сопутствующие раку молочной железы / Д.А. Белоус, М.Э. Гаптракипов, Л.А. Чуприна // Colloquium-journal, no. - 20 (143). – 2022.- pp. 28–29. doi:10.24412/2520-6990-2022-20143-28-29

9. Бесаева, Э.Ч. Рак молочной железы / Э.Ч. Бесаева, А.А. Сартоева // Молодой ученый. - 2023.- № 5 (452).- С. 339–341.

10. Бесчетнов, И.Д. Рак молочной железы. Обзор факторов риска и диагностики / И.Д. Бесчетнов, Д.Д. Седова, М.О. Мартынова, В.А. Ткачук // Аллея науки. - 2024.- Т. 1.- № 7 (94).- С. 329–339.

11. Булынский, Д.Н. Рак молочной железы у лиц молодого возраста / Д.Н. Булынский и др. // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - № S2.- С. 28–29.

12. Важенин, А.В. Рак молочной железы: роль психологической помощи в эффективности лечения / А.В. Важенин и др. // Сибирский онкологический журнал. - 2021.- Т. 20.- № 6. -С. 96–103.

13. Василькевич, М.И. Рак молочной железы: особенности анамнеза и спектра герминальных мутаций генов BRCA / М.И. Василькевич, Е.Л. Савоневич, А.М. Хомбак // Endless Light in Science. - 2023.- № 2-2.- С. 165-169.

14. Васильева, М.М. Влияние иммуноадъювантов на течение рака молочной железы у больных с операбельным раком молочной железы / М.М. Васильева и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018.-14(4):20–3.

15. Верткин, А.Л. Правила онконастороженности для амбулаторного терапевта – в фокусе рак молочной железы / А.Л. Верткин, М.А. Рудницкая, Ю.В. Вахабова, Г.Ю. Кнорринг // Поликлиника. - 2024.- № 5-1.- С. 81–87.

16. Владимирова, Л.Ю. Синхронный рак кожи из клеток Меркеля и рак молочной железы / Л.Ю. Владимирова, Е.М. Непомнящая, Т.М. Косинская // Вопросы онкологии. - 2010.- Т. 56.- № 4.- С. 465-468.

17. Высоцкая, И.В. Рак молочной железы: от патогенеза к профилактике / И.В. Высоцкая и др. // Онкогинекология. - 2018.- № 4 (28).- С. 31–38.

18. Гаспарян, С.А. Когнитивные и психоэмоциональные изменения в при менопаузе: возможности раннего старта менопаузальной гормональной терапии / С.А. Гаспарян, А.М. Чотчаева, С.М. Карпов // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2024.- Т. 19.- № 1.- С. 60–62.

19. Голубев, А.Г. Часовые гены и рак молочной железы / А.Г. Голубев и др. // Вопросы онкологии. -2019.- Т. 65.- № 1.- С. 43-55.

20. Гусейнов, А.З. Рак молочной железы: общие вопросы, клиника, диагностика / А.З. Гусейнов и др. // Клиническая медицина и фармакология. - 2022.- Т. 8.- № 1.- С. 5–13.

21. Друк, И.В. Сердечно-сосудистые заболевания и первичный рак молочной железы: коморбидность и модифицируемые факторы риска / И.В. Друк и др. // Лечащий врач. - 2019.- № 2.- С. 23.

22. Емельянова, О.О. Рак Педжета молочной железы: современный взгляд на проблему / О.О. Емельянова, А.Д. Зикиряходжаев, Н.Н. Волченко, В.В. Ефанов // Исследования и практика в медицине. - 2023.- Т. 10.- № 2.- С. 94–103.

23. Еремеева, Е.Р. Аденокистозный рак молочной железы. описание редкого клинического наблюдения / Е.Р. Еремеева, Г.Р. Сетдикова, В.А. Калядин, С.В. Гармаш // Эффективная фармакотерапия. - 2022.- Т. 18.- № 35.- С. 30-32.

24. Еременко, И.И. Мелатонин, циркадные ритмы и рак молочной железы / И.И. Еременко и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2022.- Т. 18.- № 4.- С. 14–25.

25. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018.

26. Зайкова, З.А. Рак молочной железы: статистика заболеваемости и смертности / З.А. Зайкова, Н.А. Кравченко // Якутский медицинский журнал. - 2023.- № 3 (83).- С. 72–75.

27. Зеленина, А.В. Рак молочной железы: современные методы лечения / А.В. Зеленина, Н.М. Федоров // Университетская медицина Урала. - 2019.- Т. 5. - № 1 (16).- С. 75–77.

28. Зикиряходжаев, А.Д. Генетически-ассоциированный рак молочной железы. Профилактика и лечение / А.Д. Зикиряходжаев, Э.К. Сарибекян, А.С.

Сухотько, А.В. Трегубова // Медицинская генетика. - 2019.- Т. 18.- № 10 (207).- С. 3–9.

29. Золотых, М.А. Рак молочной железы: генетика персонального риска / М.А. Золотых и др. // Современная онкология. - 2023.- Т. 25.- № 2.- С. 190–198.

30. Иванов, В.А. Рак молочной железы: причины появления, симптомы, диагностика и способы лечения / В.А. Иванов, А.А. Науменко // Интегративные тенденции в медицине и образовании. - 2024.- Т. 4.- С. 97–102.

31. Иембергенов, А.И. Рак молочной железы / А.И. Иембергенов и др. // Онкология и радиология Казахстана. - 2010.- № 3-4 (16-17).- С. 24–25.

32. Курстак, И.А. Наследственный рак молочной железы и яичников / И.А. Курстак // Медицинская панорама. - 2013.- № 4.- С. 32-37.

33. Кисличко, А.Г. Рак молочной железы в кировской области: заболеваемость, современные возможности диагностики и лечения / А.Г. Кисличко, М.С. Рамазанова // Вятский медицинский вестник. - 2016.- № 1 (49).- С. 18-21.

34. Каменская, О. В. Расстройства тревожно-депрессивного спектра и качество жизни у пациентов с раком молочной железы / О.В. Каменская, А.С. Клинкова, Е.А. Самойлова // Злокачественные опухоли. - 2022. - Т. 12. - № 3 S1. - С. 103.

35. Какорина, Е.П. Рак молочной железы: некоторые подходы к решению проблем / Е.П. Какорина, Н.Ф. Берестень // Здравоохранение. - 2011.- № 11.- С. 32-39.

36. Качанов, И.В. Триастин в иммунокоррекции женщин с диагнозом рак молочной железы под контролем железосодержащих белков-индикаторов эффективности лечения / И.В. Качанов и др. // Медицина и высокие технологии. - 2024.- № 1.- С. 55–59.

37. Карпов, С.М. Поражение нервной системы у пациенток с раком молочной железы, получающих химиотерапию / С.М. Карпов и др. // Вестник

Волгоградского государственного медицинского университета. - 2023.- Т. 20.- № 4.- С. 22–27.

38. Карпов, С.М. Когнитивные нарушения у женщин с раком молочной железы после химиотерапии / С.М. Карпов и др. // Терапия. - 2023.- Т. 9.- № 5 (67).- С. 77–84.

39. Карпов, С.М. Периферическая полинейропатия, индуцируемая химиотерапией, при раке молочной железы / С.М. Карпов и др. // Неврологический вестник. - 2024.- Т. 56.- № 4.- С. 403–410.

40. Керимова С.Х. РАК Молочной железы: особенности диагностики и лечения / С.Х. Керимова // Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки. - 2017.- № 1 (40).- С. 80–86.

41. Камчатнов, П.Р. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших covid-19 / П.Р. Камчатнов, Э.Ю. Соловьева, Д.Р. Хасанова, В.В. Фатеева // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2021.- Т. 5.- № 10.- С. 636-641.

42. Керимов, Р.А. Рак молочной железы: кратко от А до Я. / Р.А. Керимов // Справочник фельдшера и акушерки. 2015. № 8. С. 60–71.

43. Клименко, А.И. Полинейропатия на фоне химиотерапии у женщин с раком молочной железы / Клименко А.И., Карпов С.М. // Коморбидная неврология. - 2024.- Т. 1.- № 4.- С. 109–110.

44. Клименко, А.И. Химиотерапия, как фактор формирования полинейропатии у женщин с раком молочной железы / А.И. Клименко и др. // В книге: Неделя науки – 2023. Материалы Международного молодёжного форума. Ставрополь - 2023. - С. 113–114.

45. Кузнецова, Н.К. Тренинговое занятие: "рак молочной железы: первый и главный шаг к выздоровлению" / Н.К. Кузнецова // Дневник науки. - 2019.- № 3 (27).- С. 23.

46. Лисица, Т. С. Молекулярно-генетическая диагностика наследственного рака молочной железы с использованием высокопроизводительного

секвенирования / Т.С. Лисица и др. // Злокачественные опухоли. - 2022. - Т. 12. - № 3 S1. - С. 100–101.

47. Лагуточкина, В.А. Современные аспекты рациональной организации и проведения медицинской реабилитации пациенток, перенесших рак молочной железы / В.А. Лагуточкина, В.А. Ахмедов // Научный вестник Омского государственного медицинского университета. - 2021.- Т. 1.- № 1-2 (1-2).- С. 85-93.

48. Левшин, В.Ф. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: обзор литературы и описание клинических случаев / В.Ф. Левшин, О.Ф. Серова, Н.В. Шутикова, Л.В. Седая // Клинический вестник ФМБЦ им А.И. Бурназяна. - 2023. - № 2. - С. 23-27.

49. Мезрина, Ю.А. Рак молочной железы у женского населения: статистика и диагностика в России / Ю.А. Мезрина, А.Е. Вычегжанина // Студенческий вестник. - 2022.- № 44-7 (236).- С. 47-50.

50. Меских, Е.В. Рак молочной железы: диагностические сложности и ошибки / Е.В. Меских, Е.А. Оксанчук, В.А. Солодкий // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2020.- Т. 20.- № 2.- С. 179–192.

51. Наталенко, С.А. Индолентный трижды негативный рак молочной железы / С.А. Наталенко, А.А. Вахитова, К.Е. Наталенко, Р.В. Орлова // Клинический случай в онкологии. - 2023. - Т. 1.- № 1. - С. 23-32.

52. Новичкова, К.А. Субъективный возраст у женщин с различным семейным статусом с диагнозом рак молочной железы / К.А. Новичкова, Д.А. Циринг // Студенческий вестник. - 2021.- № 20-2 (165).- С. 82–85.

53. Огарев, В.В. Психологический дистресс носителей мутаций BRCA1/2, ассоциированных с диагнозом "Рак молочной железы" / В.В. Огарев и др. // Вопросы онкологии. - 2023.- Т. 69.- № 3S.- С. 175–176.

54. Петров, Ю.А. Рак молочной железы и беременность: особенности диагностики и лечения / Ю.А. Петров, И.М.Б. Оздоева, Н.В. Палиева // Главный врач Юга России -. 2021.- № 4 (79).- С. 20-23.

55. Пароконная, А.А. ЙС4-ассоциированный рак молочной железы и вопросы репродукции / А.А. Пароконная, А.В. Петровский, М.Г. Филиппова, Е.С. Макаров // Онкогинекология. - 2022.- № 3 (43).- С. 15-24.

56. Паньшин, Г.А. Рак молочной железы: метастазы в головной мозг или вторая злокачественная опухоль? / Г.А. Паньшин // Трудный пациент. - 2022.- Т. 20.- № 1.- С. 50–53.

57. Пахомова, Р.А. Гинекомастия – доброкачественная патология или рак молочной железы / Р.А. Пахомова, П.А. Семенов, Л.В. Кочетова, Л.В. Синдеева // Современные проблемы науки и образования. - 2022.- № 3.- С. 151.

58. Писарева, Л.Ф. Заболеваемость раком молочной железы и смертность от него коренного и пришлого населения Республики Бурятия / Л.Ф. Писарева и др. // Профилактическая медицина. - 2019.- Т. 22.- № 2.- С. 62–67.

59. Румянцева, А.В. Рак молочной железы у женщин, подвергшихся профессиональному облучению / А.В. Румянцева, Т.В. Азизова, М.В. Банникова, О.В. Зубкова // Проблемы репродукции. - 2019.- Т. 25.- № 5.- С. 22-29.

60. Рахимова, М.Н. Эпидемиология рака молочной железы в странах СНГ и Республике Казахстан (литературный обзор) / М.Н. Рахимова, С.Т. Уразаева, О.Н. Уразаев, Т.Б. Бегалин // West Kazakhstan Medical journal. – 2019.- Т. 61(1). - С. 46–55.

61. Салов, И.А. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: особенности течения, диагностики и лечения/ И.А. Салов, Т.А. Басова, Ю.В. Михайлова, Я.И. Фролова // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2024.- Т. 18.- № 5.- С. 754-760.

62. Сеньчукова, М.А. Рак молочной железы: клиника, диагностика, лечение / М.А. Сеньчукова, Д.Ю. Коновалов, В.Я. Шевцова, Е.В. Макарова, Е.Ю. Зубарева. Оренбург, 2022.

63. Скосырский, В.С. Влияние уровня витамина D на рак молочной железы: от профилактики до улучшения выживаемости / В.С. Скосырский и др. // Злокачественные опухоли. - 2024. - Т. 14. - № 3S1.- С. 104–105.

64. Скляренко, Р.Т. Рак молочной железы / Р.Т. Скляренко, А.З. Довгалюк // В книге: Злокачественные новообразования и инвалидность. Пособие для врачей. - Санкт-Петербург, 2021. - С. 282–326.

65. Соколов, Д.С. Мастопатия и рак молочной железы. диагностика, лечение, реабилитация / Д.С. Соколов // Учебно-методическое пособие для студентов. – Смоленск, - 2023.

66. Салихова, К.Р. Когнитивные нарушения после перенесенной черепно-мозговой травмы у детей / К.Р. Салихова, С.М. Карпов, И.А. Вышлова, П.П. Шевченко // Вестник молодого ученого. - 2020. - Т. 9. - № 1. - С. 37-40.

67. Стенина, М.Б. Рак молочной железы: некоторые важные научные события и выводы последних лет / Стенина М.Б. // Практическая онкология. - 2005. - Т. 6. - № 1 (21). - С. 26-32.

68. Семенюк, А.В. Метастазы рака молочной железы, маскирующиеся под первичный рак толстой кишки и желудка: клинический случай / А.В. Семенюк, А.А. Александрова // Студенческий вестник. - 2023. - № 42-5 (281). - С. 57-58.

69. Стефанова, Ю.Ю. Многоликий рак молочной железы. пациент против болезни / Ю.Ю. Стефанова // Злокачественные опухоли. - 2023. - Т. 13. - № 3S1. - С. 117–118.

70. Ткаченко, Е.В. Нейротоксичность как побочный эффект при использовании современных цитостатических препаратов, диагностика и лечение. Постцитотоксические полинейропатии: патогенез, клинические проявления, тактика ведения / Е.В. Ткаченко и др. // Учеб. пособие для врачей, С. Петербург, 2020. - 98 с.

71. Токарева, Д.В. Рак молочной железы: современные аспекты фармакотерапии / Д.В. Токарева, С.В. Сердюк, А.В. Кудрявцева //

Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки. - 2017. - № 5 (44). - С. 157–163.

72. Тюляндин, С.А. Рак молочной железы / С.А. Тюляндин и др. // Злокачественные опухоли. - 2023. - Т. 13. - № 3S2-1. - С. 157–200.

73. Тюляндин, С.А. Рак молочной железы / С.А. Тюляндин и др. // Злокачественные опухоли. - 2024. - Т. 14. - № 3S2-1 (2). - С. 32–81.

74. Уразалиева, Д.А. Когнитивные нарушения у лиц молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией / Д.А. Уразалиева, Е.Н. Маджидова, Ш.Б. Мухаммадсолих // Новый день в медицине. - 2021. - № 1 (33). - С. 23-28.

75. Унгуряну, Т.Н. Программное обеспечение для статистической обработки данных STATA: введение / Т.Н. Унгуряну, А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2014. - № 1. - С. 60–63. doi: 10.33396/1728-0869-2014-1-60-63.

76. Ходорович, О.С. Наследственные рак молочной железы. диагностика и лечение / О.С. Ходорович и др. // Онкохирургия. - 2011. - Т. 3. - № 2. - С. 72-73.

77. Хамитова, Р.Я. Рак молочной железы и потребление алкоголя / Р.Я. Хамитова, Д.В. Лоскутов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2021. - № 1-2. - С. 56-62.

78. Хутиев, Ц.С. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость в республике северная Осетия -Алания в 1996-2015 гг. / Ц.С. Хутиев и др. // Злокачественные опухоли. - 2017. - Т. 7. - № 3S1. - С. 180.

79. Хакимов, Г.А. Канкрофилия и рак молочной железы / Г.А. Хакимов, Н.Р. Шаюсупов, Г.Ф. Мирюсупова // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2014. - № 4. - С. 115-119.

80. Циринг, Д.А. Личностные особенности женщин с диагнозом "Рак молочной железы" / Д.А. Циринг, О.Р. Абрамовская // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. - 2020. - № 2-3 (10-11). - С. 5-10.

81. Чотчаева, А.М. Когнитивная функция женщин в периоде менопаузального перехода: эффекты МГТ / А.М. Чотчаева, С.А. Гаспарян, С.М. Карпов // Медицинский алфавит. - 2022. - № 32. - С. 43–46.

82. Шляхтунов, Е.А. Рак молочной железы и вирусная инфекция Эпштейна–Барр / Е.А. Шляхтунов, А.В. Савченок // Успехи молекулярной онкологии. - 2015. - Т. 2. - № 4. - С. 26-27.

83. Ясенко, Д.М. Рак молочной железы в сочетании с беременностью / Д.М. Ясенко // Аллея науки. - 2018. - Т. 4. - № 9 (25). - С. 201-204.

84. Яковлева, О.В. Сон и когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях / О.В. Яковлева, М.Г. Полуэктов, Е.А. Ляшенко, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т. 119. - № 4-2. - С. 89-98.

85. Aitmagambetova, M.A. Breast cancer in western Kazakhstan: incidence, mortality and factors associated with survival / M.A. Aitmagambetova et al, // Human Ecology. - 2021. - № 7. - С. 51-57.

86. Abebe, E. et al. Cognitive functioning and its associated factors among breast cancer patients on chemotherapy at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa Ethiopia: An institution-based comparative cross-sectional study. BMC Cancer. 2021;21(1):1052. https://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-08799-0.

87. Aleksandrovich, A.S. Breast cancer - dynamics of morbidity and mortality of the population of the republic of belarus and the russian federation / A.S. Aleksandrovich, T.I. Zimatkina // Инновационные научные исследования. - 2022. - № 12-2 (24). - С. 71-77.

88. Abiltayeva A. Clinical, histopathological and molecular characteristics of metastatic breast cancer in North-Eastern Kazakhstan: a 10 year retrospective study / A. Abiltayeva et al. // Asian Pac J Cancer Prev. - 2016;17:4797-4802.

89. Aitmagambetova, M.A. Breast cancer in western kazakhstan: incidence, mortality and factors associated with survival / M.A. Aitmagambetova et al. // Human Ecology. - 2021;7:51-57.

90. Aleksandrovich, A.S. Breast cancer - dynamics of morbidity and mortality of the population of the republic of belarus and the russian federation / A.S. Aleksandrovich, T.I. Zimatkina // Инновационные научные исследования. - 2022;12-2(24):71-77.

91. Allemani, C. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries / C. Allemani et al. // Lancet. - 2018;391(10125):1023-1075.

92. Ancoli-Israel, S. Reductions in sleep quality and circadian activity rhythmicity predict longitudinal changes in objective and subjective cognitive functioning in women treated for breast cancer / S. Ancoli-Israel et al. // Support Care Cancer. 2022;30(4):3187-200. https://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06743-3.

93. Anastasiadi, Z. Breast cancer in young women: an overview / Z. Anastasiadi et al. // Updates Surg. - 2017;69(3):313-317. doi:10.1007/s13304-017-0424-1.

94. Bandos, H. Long-term Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30 / H. Bandos et al.// J Natl Cancer Inst. - 2018;110(2):djx162. doi:10.1093/jnci/djx162.

95. Bao, T. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk / T. Bao et al. // Breast Cancer Res Treat. - 2016;159(2):327-33. doi:10.1007/s10549-016-3939-0.

96. Barzaman, K. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments / K. Barzaman et al. // Int Immunopharmacol. - 2020;84:106535. doi:10.1016/j.intimp.2020.106535.

97. Beysebayev, E. Spatial and temporal epidemiological assessment of breast cancer incidence and mortality in Kazakhstan, 1999-2013 / E. Beysebayev et al. // Asian Pac J Cancer Prev. - 2015;16(15):6795-6798.

98. Bhandari, K.C. Prevalence of Breast Cancer Screening in Asia: Systematic Review and Meta-Analysis / K.C. Bhandari et al. // Asian Pac J Cancer Prev. - 2024;25(10):3379-3391. doi:10.31557/APJCP.2024.25.10.3379.

99. Bhoo-Pathy, N. Breast cancer research in Asia: adopt or adapt Western knowledge? / N. Bhoo-Pathy et al. // Eur J Cancer. - 2013;49:703-9.

100. Bilenduke, E. Impacts of breast cancer and chemotherapy on gut microbiome, cognitive functioning, and mood relative to healthy controls / E. Bilenduke et al. // Sci Rep. - 2022;12(1):19547. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-23793-7.

101. Braden, M.A. Breast cancer biomarkers: risk assessment, diagnosis, prognosis, prediction of treatment efficacy and toxicity, and recurrence / M.A. Braden et al. // Curr Pharm Des. - 2014;20(30):4879-98. doi:10.2174/1381612819666131125145517.

102. Brewer, J.R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress / J.R. Brewer et al. // Gynecol Oncol. - 2016;140(1):176-83. doi:10.1016/j.ygyno.2015.11.011.

103. Carlson, B.W. Accelerated vascular aging and persistent cognitive impairment in older female breast cancer survivors / B.W. Carlson et al. // Geroscience. - 2018;40(3):325-36. https://dx.doi.org/10.1007/s11357-018-0025-z.

104. Cascella, M. Chemotherapy-related cognitive impairment: mechanisms, clinical features and research perspectives / M. Cascella et al. // Recenti Prog Med. - 2018;109(11):523-530. doi:10.1701/3031.30289.

105. Chukmaitov, A.S. Analysis of Delays in Breast Cancer Treatment and Late-Stage Diagnosis in Kazakhstan / A.S. Chukmaitov et al. // Asian Pac J Cancer Prev. - 2018;19(9):2519-2525.

106. Cui, H. Changes and influencing factors of cognitive impairment in patients with breast cancer / H. Cui, X. Shi, X. Song, W. Zhang // Evid Based Complement Alternat Med. - 2021;2021:7278853. https://dx.doi.org/10.1155/2021/7278853.

107. Daniel, E. Brain white matter microstructural changes in chemotherapy-treated older long-term breast cancer survivors / E. Daniel et al. // Cancer Med. - 2024;13(1):e6881. doi:10.1002/cam4.6881.

108. DeSantis, C.E. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates / C.E. DeSantis et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2015;24:1495-506.

109. Ding, K. Managing Cancer and Living Meaningfully (CALM) intervention on chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer survivors / K. Ding et al. // Integr Cancer Ther. - 2020;19:1534735420938450. https://dx.doi.org/10.1177/1534735420938450.

110. Duran-Gomez, N. Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer based on functional assessment and NIRS analysis / N. Duran-Gomez et al. // J Clin Med. - 2022;11(9):2363. https://dx.doi.org/10.3390/jcm11092363.

111. Elyasinia, F. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer / F. Elyasinia, M.R. Keramati, F. Ahmadi // Acta Med Iran. - 2017. Vol. 55, №4. P. 228–232.

112. Wolff, A.C. HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology. College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary / A.C.Wolff et al. // J Oncol Pract. - 2018. Vol. 14, №7. P. 437–441.

113. Eckhoff, L. Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors / L. Eckhoff et al. // Eur J Cancer. 2015;51(3):292-300. doi:10.1016/j.ejca.2014.11.024.

114. Ferlay, J. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J. Ferlay et al. // Int J Cancer. - 2019;144(8):1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937.

115. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay et al. // Int J Cancer. - 2015;136:E359-E386.

116. Fukada, I. The early onset of peripheral neuropathy might be a robust predictor for time to treatment failure in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy containing paclitaxel / I. Fukada et al. // PLoS One. - 2017;12(9):e0184322. doi:10.1371/journal.pone.0184322.

117. Ganz, P.A. Cognitive Impairment in Patients With Breast Cancer: Understanding the impact of chemotherapy and endocrine therapy / P.A. Ganz, K. Van Dyk // J Clin Oncol. - 2020;38(17):1871-74. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00336.

118. Hagiwara, H. Mechanism of taxane neurotoxicity / H. Hagiwara, Y. Sunada // Breast Cancer. - 2004;11:82-85. https://doi.org/10.1007/BF02968008.

119. Hashemi, S.M. Prevalence of anxiety among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis / S.M .Hashemi et al. // Breast Cancer. - 2020;27(2):166-178. doi:10.1007/s12282-019-01031-9.

120. Hermelink, K.J. Chemotherapy and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: The So-Called Chemo Brain / K.J. Hermelink // Natl Cancer Inst Monogr. - 2015;51:67-9. doi:10.1093/jncimonographs/lgv009.

121. Huehnchen, P. Cognitive impairment after cytotoxic chemotherapy / P. Huehnchen, A. van Kampen, W. Boehmerle, M. Endres // Neurooncol Pract. - 2020;7(1):11-21. https://dx.doi.org/10.1093/nop/npz052.

122. Ibarra-Cuevas, Z.J. Determining relevant risk factors for breast cancer / Z.J. Ibarra-Cuevas et al. // Proceedings of the Institute for System Programming of the RAS. - 2024;36(1):225-238.

123. Igissinov, N. Breast Cancer in Megapolises of Kazakhstan: Epidemiological Assessment of Incidence and Mortality / N. Igissinov et al.// Iran J Public Health. - 2019;48(7):1257-1264.

124. James, C. Root. Association of markers of tumor aggressivity and cognition in women with breast cancer before adjuvant treatment: The Thinking and Living with Cancer Study / C. Root James et.al. // Breast Cancer Res Treat. Published in final edited form as: Breast Cancer Res Treat. – 2022, Jul; 194(2): 413–422. Published online 2022 May 19. doi: 10.1007/s10549-022-06623-2.

125. Jang, M.K. Prevalence and clinical implications of sarcopenia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis / M.K. Jang et al. // Support Care Cancer. - 2024;32(5):328. doi:10.1007/s00520-024-08532-0.

126. Johnson, R.H. Breast cancer in adolescents and young adults / R.H. Johnson et al. // Pediatr Blood Cancer. - 2018;65(12):e27397. https://dx.doi.org/10.1002/pbc.27397.

127. Jessica Swainston, Courtney Louis, Jason Moser, Nazanin Derakshan. Neurocognitive efficiency in breast cancer survivorship: A performance monitoring ERP study. Int J Psychophysiol. Author manuscript; available in PMC 2022 May 11. Published in final edited form as: Int J Psychophysiol. 2021 Oct; 168: 9–20. Published online 2021 Jul 7. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2021.06.013

128. Konovalova, V.N. Рак молочной железы и метаболизм эстрогенов: взгляд изнутри (обзор литературы) / V.N. Konovalova // Russian Journal of Human Reproduction. - 2007. - Т. 13. - № 5. - С. 15-20.

129. Keetile, N.M. Chemotherapy-related subjective cognitive impairment in breast cancer patients in semi-rural South Africa / N.M. Keetile, E. Osuch, A.G. Lentoor // Health SA. - 2021;26:1605. https://dx.doi.org/10.4102/hsag.v26i0.1605.

130. Kim, Y. Differences in Incidence, Mortality and Survival of Breast Cancer by Regions and Countries in Asia and Contributing Factors / Y. Kim, K.Y. Yoo, M.T. Goodman // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. - 2015;16(7):2857-2870.

131. Konat-Baska, K. Does breast cancer increasingly affect younger women? / K. Konat-Baska et al. // Int J Environ Res Public Health. - 2020;17(13):4884. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17134884.

132. Lange, M. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors / M. Lange et al. // Ann Oncol. - 2019;30(12):1925-40. https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz410.

133. Libson, S. Review of clinical aspects of breast cancer / S. Libson, M.A. Lippman // Int Rev Psychiatry. - 2014;26(1):4-15. doi:10.3109/09540261.2013.852971.

134. Magnuson, A. Longitudinal relationship between frailty and cognition in patients 50 years and older with breast cancer / A. Magnuson et al. // J Am Geriatr Soc. - 2019;67(5):928-36. https://dx.doi.org/10.1111/jgs.15934.

135. Maughan, K.L. Treatment of breast cancer / K.L. Maughan, M.A. Lutterbie, P.S. Ham // Am Fam Physician. - 2010;81(11):1339-46.

136. Mehrotra S., Sharma M.R., Gray E. et al. Kinetic-Pharmacodynamic Model of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Metastatic Breast Cancer Treated with Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, or Ixabepilone: CALGB 40502 (Alliance). AAPS J. 2017;19(5):1411-1423. doi:10.1208/s12248-017-0101-9.

137. Mustafa, Ali M. Long-term peripheral neuropathy symptoms in breast cancer survivors / Ali M. Mustafa et al. // Breast Cancer Res Treat. - 2017;166(2):519-526. doi:10.1007/s10549-017-4437-8.

138. Lange, M. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors / M. Lange et al. // Ann Oncol. - 2019 Dec; 30(12): 1925–1940. Published online 2020 Jan 8. doi: 10.1093/annonc/mdz410

139. Nematolahi, S. A comparison of breast cancer survival among young, middle-aged, and elderly patients in southern Iran using Cox and empirical Bayesian additive hazard models / S. Nematolahi, S.M.T. Ayatollahi // Epidemiol Health. - 2017;39:e2017043.

140. Amani, O. Chemotherapy- induced cognitive impairment in breast cancer survivors: A systematic review of studies from 2000 to 2021 / O Amani et al. //

Cancer Rep (Hoboken) 2024 Feb; 7(2): e1989. Published online 2024 Feb 13. doi: 10.1002/cnr2.1989

141. O'Shaughnessy, J.A. Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy / J.A. O'Shaughnessy // Clin Breast Cancer. - 2002;3 Suppl 3:S116-20. doi:10.3816/cbc.2002.s.022.

142. Paluch-Shimon, S. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). / S. Paluch-Shimon et al. // Breast. - 2017;35:203-217.

143. Papanastasiou, A. Role of stress, age and adjuvant therapy in the cognitive function of patients with breast cancer / A. Papanastasiou E. et al. // Oncol Lett. - 2019;18(1):507-17. https://dx.doi.org/10.3892/ol.2019.10361.

144. Pereira, S. Cancer-Related Neuropathic Pain, Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and Cognitive Decline in a 5-Year Prospective Study of Patients with Breast Cancer-NEON-BC / S. Pereira et al. // Healthcare (Basel). - 2023;11(24):3132. doi:10.3390/healthcare11243132.

145. Printz, C. Patients with breast cancer who are treated with chemotherapy risk long-term nerve damage / C. Printz // Cancer. - 2018;124(4):663. doi:10.1002/cncr.31259.

146. Rivera, D.R. Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review / D.R. Rivera et al. // J Natl Cancer Inst. - 2018;110(2):djx140. doi:10.1093/jnci/djx140.

147. Rivera, E. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer / E. Rivera, M. Cianfrocca // Cancer Chemother Pharmacol. - 2015;75(4):659-70. doi:10.1007/s00280-014-2607-5.

148. Rodríguez Martín, B. Study of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment in Women with Breast Cancer / B. Rodríguez Martín et al. // Int J Environ Res Public Health. - 2020;17(23):8896. doi:10.3390/ijerph17238896.

149. Seretny, M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis / M. Seretny et al. // Pain. - 2014;155(12):2461-2470. doi:10.1016/j.pain.2014. 09.020.

150. Shigematsu, H. Persistent weekly paclitaxel-induced peripheral neuropathy in early breast cancer patients enrolled in a randomized trial of cryotherapy / H. Shigematsu et al. // Medicine (Baltimore). - 2023;102(16):e33580. doi:10.1097/MD.0000000000033580.

151. Stubblefield, M.D. A prospective surveillance model for physical rehabilitation of women with breast cancer: chemotherapy-induced peripheral neuropathy / M.D. Stubblefield et al. // Cancer. - 2012;118(8 Suppl):2250-60. doi:10.1002/cncr.27463.

152. Sung, H. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung et al. // CA Cancer J Clin. - 2021;71(3):209-249. https://dx.doi.org/10.3322/caac.21660.

153. Syarif, H. Cognitive perception among post-chemotherapy, non-chemotherapy breast cancer survivors and non cancer / H. Syarif, A. Waluyo, Y. Afiyanti // Asian Pac J Cancer Prev. - 2021;22(6):1775-80. https://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.6.1775.

154. L. Downs, Tahnee Differences in total cognition and cerebrovascular function in female breast cancer survivors and cancer-free women / Tahnee L. Downs et al. // Breast. - 2023 Jun; 69: 358–365. Published online 2023 Mar 31. doi: 10.1016/j.breast.2023.03.018

155. Tukinova, A. Cognitive impairment as a medical and social problem: risk factors and prevention / A. Tukinova, Zh. Mussabekova // Journal of Health Development. - 2024. Т. 3. № 57. С. 28-33.

156. Tarakova, B.K. The role of vitamin d3 in breast cancer prevention: a literature review / B.K. Tarakova, A.S. Kultayev, S.E. Yessentayeva // Oncology and Radiology of Kazakhstan. - 2021;1(59):47-50.

157. Tarus, A. Palliative Care Needs in Breast Cancer Patients Entering Inpatient Hospice in Western Kenya / A. Tarus et al. // J Pain Symptom Manage. - 2022;63(1):71-77. doi:10.1016/j.jpainsymman.2021.07.013.

158. Tsaras, K. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors / K. Tsaras et al. // Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(6):1661-1669. doi:10.22034/APJCP.2018.19.6.1661.

159. Van de Graaf, D.L. Coping with and self-management of chronic painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a qualitative study among cancer survivors / D.L. Van de Graaf et al. // J Cancer Surviv. - 2023. doi:10.1007/s11764-023-01466-2.

160. Wampler, M.A. Case report: painful peripheral neuropathy following treatment with docetaxel for breast cancer / M.A. Wampler et al. // Clin J Oncol Nurs. - 2005;9(2):189-93. doi:10.1188/05.CJON.189-193.

161. WHO. World health organization. Cancer country profiles: Kazakhstan. 2014. Available at: http://www.who.int/cancer/country-profiles/kaz_en.pdf?ua=1.

162. Wickham, R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice / R. Wickham // Clin J Oncol Nurs. 2007;11(3):361-76. doi:10.1188/07.CJON.361-376.

163. Wilkinson, L. Understanding breast cancer as a global health concern / L. Wilkinson, T. Gathani // Br J Radiol. - 2022;95(1130):20211033. https://dx.doi.org/10.1259/bjr.20211033.

164. Xiong, X. Breast cancer: pathogenesis and treatments / X. Xiong et al. // Signal Transduct Target Ther. - 2025;10(1):49. doi:10.1038/s41392-024-02108-4.

165. Xin, Xiong Breast cancer: pathogenesis and treatments / Xiong Xin et al. // Signal Transduct Target Ther. - 2025; 10: 49. Published online 2025 Feb 19. doi: 10.1038/s41392-024-02108-4

166. Xiaohan, Ren Effects of physical exercise on cognitive function of breast cancer survivors receiving chemotherapy: A systematic review of randomized

controlled trials / Ren Xiaohan et al. // Breast. - 2022 Jun; 63: 113–122. Published online 2022 Mar 28. doi: 10.1016/j.breast.2022.03.014

167. Ziad, S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / S. Ziad et al. // J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

168. Zimatkina, T.I. The analysis of the modern dynamics of incidence and mortality of the population of republic of Belarus due to the breast cancer / T.I. Zimatkina, A.S. Aleksandrovich // Инновационные научные исследования. - 2021;4-2(6):168-174.