



© Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, О.И. Понасенко¹, В.А. Лященко¹, Ш.Р. Абдуллаева¹,
 Т.И. Кудряшова¹, А.А. Крутов¹, Н.А. Бриш¹, Ю.В. Алексеева¹, Е.В. Ткаченко¹, Т.А. Караваяева^{1,4,5,6},
 В.В. Семиглазов^{1,3}, Б.С. Каспаров^{1,5}, П.В. Криворотко¹, В.Ф. Семиглазов¹

Поздние осложнения проведенной химиотерапии и гормонотерапии при лечении рака молочной железы: общая слабость, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия, индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания (Часть 1)

- ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Olga I. Ponasenko¹, Varvara A. Liaschenko¹, Sheida R. Abdullaeva¹,
 Tatiana I. Kudriashova¹, Anton A. Krutov¹, Nadezhda A. Brish¹, Yuliya V. Alekseeva¹,
 Elena V. Tkachenko¹, Tatiana A. Karavaeva^{1,4,5,6}, Vladislav V. Semiglazov^{1,3}, Boris S. Kasparov^{1,5},
 Petr V. Krivorotko¹, Vladimir F. Semiglazov¹

Late Complications of Chemotherapy and Hormone Therapy in the Cancer: General Weakness, Cognitive Impairment, Peripheral Neuropathy, Treatment-Induced Myeloproliferative Diseases (Part 1)

- ¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
- ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, the Russian Federation
- ³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation
- ⁴V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, the Russian Federation
- ⁵Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
- ⁶Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

Достижения последних лет в усовершенствовании методов лечения рака молочной железы (РМЖ) позволили значительно увеличить общую выживаемость среди пациентов. Наибольшее значение приобретает качество жизни данной категории больных в отдаленных перспективах, на которое не могут не влиять поздние осложнения проведенной ранее гормонотерапии и химиотерапии. Одними из самых распространенных поздних осложнений проведенного лечения по поводу РМЖ, с которыми сталкиваются до 40 % пациентов, являются общая слабость (астения), когнитивные нарушения и периферическая нейропатия. В большинстве случаев данные осложнения самостоятельно разрешаются спустя 2 года после завершения лечения, однако в некоторых ситуациях возможно затяжное течение.

Advances in breast cancer treatment in recent years have significantly improved the overall survival of patients. The long-term quality of life of this group of patients, which is inevitably affected by late complications of previous hormone therapy and chemotherapy, is of paramount importance.

Some of the most common late complications of breast cancer treatment, experienced by up to 40 % of patients, are general weakness (asthenia), cognitive impairment and peripheral neuropathy. In most cases, these complications resolve on their own 2 years after the end of treatment, but in some situations they can last longer. The risk of myeloproliferative diseases in patients receiving chemotherapy is 4.6 times higher than in the general population, and the time of onset can vary from 1 to 5 years. This review examines the mechanisms,

Риск миелопролиферативных заболеваний у пациентов, перенесших химиотерапию, повышается в 4,6 раза, по сравнению с общей популяцией, а сроки дебютирования могут варьироваться от 1 до 5 лет. В данном обзоре будут рассмотрены механизмы развития, диагностика, профилактика и методы лечения таких поздних осложнений проведенной химиотерапии и гормонотерапии по поводу РМЖ, как общая слабость, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия и индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания. Наличие поздних осложнений и необходимость их коррекции определяет необходимость комплексного мультимодального персонализированного подхода к их профилактике, терапии и позволяет добиться стабилизации ремиссии и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы; осложнения адъювантной гормонотерапии; осложнения адъювантной химиотерапии; когнитивные нарушения; общая слабость; астения; периферическая нейропатия; индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания; мультимодальный персонализированный подход

Для цитирования: Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Лященко В.А., Абдуллаева Ш.Р., Кудряшова Т.И., Крутов А.А., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Ткаченко Е.В., Караваева Т.А., Семиглазов В.В., Каспаров Б.С., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Поздние осложнения проведенной химиотерапии и гормонотерапии при лечении рака молочной железы: общая слабость, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия, индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания (Часть 1). *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 411-423.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-411-423

✉ Контакты: Понасенко Ольга Игоревна, ponasenkoolga@gmail.com

diagnosis, prevention and treatment of late complications of chemotherapy and hormone therapy for breast cancer, such as general weakness, cognitive impairment, peripheral neuropathy and treatment-related myeloproliferative diseases. The presence of late complications and the need to correct them determine the need for a comprehensive multimodal personalized approach to their prevention and therapy, allowing the stabilisation of remission and improvement of the quality of life of patients.

Keywords: breast cancer; complications of adjuvant hormone therapy; complications of adjuvant chemotherapy; cognitive impairment; general weakness; asthenia; peripheral neuropathy; treatment-induced myeloproliferative diseases; multimodal personalized approach

For Citation: Tatiana Yu. Semiglazova, Olga I. Ponasenko, Varvara A. Lyaschenko, Sheida R. Abdullaeva, Tatiana I. Kudriashova, Anton A. Krutov, Nadezhda A. Brish, Yuliya V. Alekseeva, Elena V. Tkachenko, Tatiana A. Karavaeva, Vladislav V. Semiglazov, Boris S. Kasparov, Petr V. Krivotorko, Vladimir F. Semiglazov. Late complications of chemotherapy and hormone therapy in the treatment of breast cancer: general weakness, cognitive impairment, peripheral neuropathy, treatment-induced myeloproliferative diseases (part 1). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 411-423. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-411-423

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин всех возрастных групп во всем мире. Благодаря достижениям в раннем выявлении и лечении РМЖ в течение последних десятилетий произошло снижение смертности практически в 2 раза [1]. Несмотря на это, пациенты, перенесшие лечение по поводу раннего РМЖ, сталкиваются с рядом поздних осложнений, которые могут существенно снизить их качество жизни (КЖ) и ухудшить общий прогноз.

В настоящей статье мы обращаем внимание на проблему профилактики и лечения общей слабости (астении), когнитивных нарушений, периферической нейропатии, индуцированных лечением миелопролиферативных заболеваний, связанных с применением адъювантных химиотерапии (АХТ) и гормонотерапии (АГТ) при лечении РМЖ. В данной работе мы также обсуждаем вызовы, стоящие перед медицинским сообществом в области профилактики и лечения поздних осложнений, и предлагаем перспективные направления дальнейших исследований для более эффективной интеграции в клиническую практику стратегий наблюдения за пациентами, перенесшими лечение по поводу раннего РМЖ.

Общая слабость

Слабость (астения) — одно из наиболее распространенных поздних осложнений лекарственного лечения онкологического заболевания, которому особенно подвержены более молодые пациенты [2]. По данным исследований, от 20 до 40 % больных, завершивших комплексное лечение РМЖ, испытывают выраженную слабость, снижающую качество жизни, через два года и более после окончания лечения [3, 4].

Астенические проявления представлены чаще ощущением общей слабости, усталости, повышенной утомляемости от даже среднестатистических повседневных физических и эмоциональных нагрузок. Могут отмечаться трудности концентрации внимания, снижение работоспособности, повышенная сенсорная чувствительность, раздражительность, эмоциональная лабильность, тревожность, вегетативная неустойчивость, головные боли напряжения, нарушения сна. Предоставление возможности отдохнуть не приводит к стойкому улучшению состояния и существенно не влияет на выраженность астенического синдрома [5].

Этиопатогенез. В качестве возможного патофизиологического объяснения развития слабости у онкологических больных рассматривается цитокиновая гипотеза. Выделение провоспалительных

тельных цитокинов опухолевыми клетками и их микроокружением, развитие воспаления в тканях в результате противоопухолевого лечения, а также психологический стресс приводят к гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Гиперактивация врожденного иммунного ответа, избыток провоспалительных цитокинов в сочетании с нейроэндокринными нарушениями регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и расстройством механизмов подавления воспаления посредством глюкокортикоидных гормонов, приводят к нарушению метаболизма нейромедиаторов в центральной нервной системе и развитию поведенческих изменений, ассоциированных с общей слабостью [6].

Согласно концепции, предложенной Gielissen и соавт. (2007), выделяют три группы факторов, влияющих на выраженность слабости у онкологических больных: провоцирующие факторы (само злокачественное новообразование и противоопухолевое лечение), предрасполагающие факторы (психосоциальные особенности пациента, существовавшие и до момента установления диагноза), а также биологические и поведенческие факторы, способствующие поддержанию иммунных и нейроэндокринных нарушений и, тем самым, обеспечивающие персистенцию слабости спустя годы после окончания лечения [7]. К предрасполагающим психосоциальным особенностям, повышающим вероятность развития стойкой выраженной слабости, относят психологические травмы в детском

возрасте, депрессию в анамнезе, повышенную тревожность, мнительность и ощущение одиночества. Среди индивидуально-психологических и поведенческих факторов выделяют избыточную катастрофизацию болезни, недостаточную толерантность к неопределенности, общую аффективную негативность (склонность к переживанию негативных эмоций), тревожную сенситивность, низкую физическую активность и нарушения сна. Среди возможных биологических нарушений, обеспечивающих поддержание воспаления у пациентов со стойкой слабостью, описывают наличие однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих провоспалительные цитокины TNF α , IL1b, IL4, IL6 [8], изменения соотношений подгрупп иммунных клеток, нарушения суточной секреции кортизола, а также особенности функционирования вегетативной нервной системы [6]. Кроме того, адъювантная химиотерапия (АХТ) и/или лучевая терапия (АЛТ) в анамнезе у больных РМЖ через 3–6 лет после завершения комплексного лечения ассоциирована с более высоким уровнем повреждения ДНК и более низкой активностью теломеразы, по сравнению с пациентами, получившими только операцию. Таким образом, современные методы лечения злокачественных новообразований приводят к ускорению клеточного старения, что, в свою очередь, приводит к поддержанию гиперпродукции провоспалительных цитокинов и формированию стойкой слабости у пациентов [9] (рис. 1).

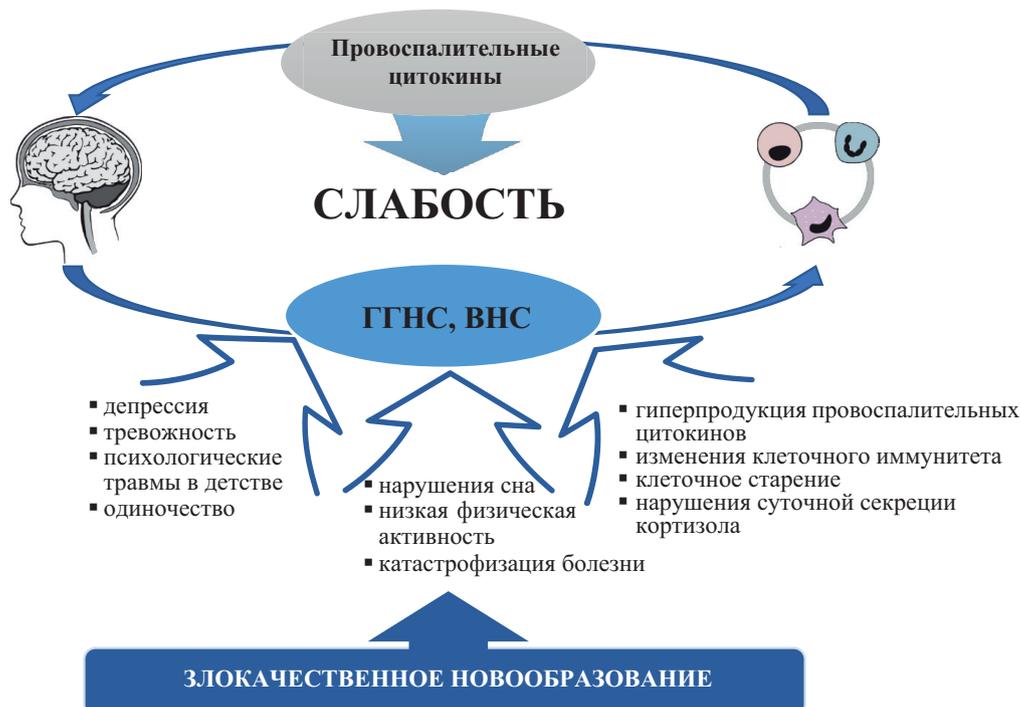


Рис. 1. Модель формирования стойкой слабости как позднего осложнения лечения. Адаптировано из статьи JE Bower [6]. ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, ВНС — вегетативная нервная система
 Fig. 1. A model of persistent weakness formation as a late complication of treatment. Adapted from JE Bower [6]. HPAS — hypothalamic-pituitary-adrenal system, ANS — autonomic nervous system

Профилактика и лечение. Учитывая негативное влияние стойкой слабости на качество жизни и приверженность лечению, актуальна проблема разработки методов своевременного выявления и коррекции данного осложнения у онкологических больных. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), оценка степени выраженности слабости должна проводиться всем пациентам, в т. ч. и завершившим этап противоопухолевого лечения, с использованием десятибалльной числовой рейтинговой шкалы. В случае, если пациент оценивает слабость в более чем 4 балла, необходимо переходить ко второй ступени диагностики, позволяющей оценить не только степень выраженности слабости, но и ее влияние на ежедневное функционирование пациента. Краткий опросник слабости валидирован для использования на данном этапе. Далее необходимо провести уточняющую диагностику с целью выявления ряда соматических и психических состояний (болевого синдром, депрессия, нарушения сна, анемия, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, нарушения диеты и водного режима, электролитные изменения, декомпенсация сопутствующих заболеваний), которые могут вызывать схожие симптомы и поддаются специальному лечению [10, 11].

В качестве немедикаментозных мер, направленных на коррекцию слабости, рассматриваются физические упражнения, методы когнитивно-поведенческой терапии, модификация образа жизни с формированием комфортного для пациента режима труда и отдыха, применение техник медитации, массажа, арт-терапии [12–20]. Когнитивно-поведенческая психотерапия направлена на

выявление и коррекцию иррациональных убеждений относительно проявлений онкологического заболевания, слабости и нарушений социального функционирования. Психотерапевтическими мишенями также являются склонность к катастрофизации, пессимистическое восприятие себя и окружающей действительности [17]. Активно изучается применение техник третьей волны психотерапии (маиндфулнесс), сочетающих медитацию, йогу, техники осознанности [20, 21].

В качестве мер медикаментозной коррекции симптомов в рандомизированных клинических испытаниях была продемонстрирована эффективность лишь некоторых препаратов из группы психостимуляторов (метилфенидат, дексметилфенидат), использование которых ограничено в связи с их наркотическим потенциалом [11]. Исследования продемонстрировали, что поскольку в патогенезе депрессии, астении и поздних осложнений химиотерапии важное место принадлежит цитокиновому воспалению, антидепрессанты могут оказывать благотворное влияние на вызванные химиотерапией астенизацию и когнитивную дисфункцию посредством нормализации баланса цитокинов. Кроме того, свойство некоторых антидепрессантов модулировать нейропластичность мозговых структур способствует коррекции когнитивных нарушений [22].

Отсутствие эффективных и безопасных препаратов для медикаментозной коррекции стойкой слабости у больных РМЖ, завершивших комплексное противоопухолевое лечение, подчеркивает важность адекватного информирования больных о немедикаментозных методах, достоверно позволяющих облегчить симптомы и улучшить качество жизни (табл. 1).

Таблица 1. Обзор исследований эффективности немедикаментозных методов коррекции стойкой слабости у пациентов, завершивших комплексное лечение неметастатического РМЖ (за исключением адьювантной гормонотерапии)

Table 1. Overview of trials of the effectiveness of non-drug methods to correct persistent weakness in patients who have completed complex treatment for non-metastatic breast cancer (excluding adjuvant hormone therapy)

Авторы	Дизайн исследования и медиана с момента постановки диагноза	n	Характеристика пациентов	Вмешательство	Конечные точки	Результаты
Vagnini et al., 2023 [12]	РКИ 10,4 мес. (4–12)	30	Женщины 30–70 лет, после хирургического лечения (минимум 12 мес.), АЛТ и/или АХТ (минимум 6 мес.), без регулярной физической активности в течение 6 мес. до даты включения, имеющие факторы риска (ИМТ > 25, метаболический синдром и др.)	Изменения образа жизни: информирование о методах коррекции диеты, образа жизни; консультации психолога; аэробные упражнения (ходьба, бег, езда на велосипеде) 3 раза в нед. в течение 3 мес. В контрольной группе — рекомендации по ведению здорового образа жизни.	Первичная конечная точка — качество жизни (опросник EORTC-QLQ-C30) Вторичные конечные точки: слабость (опросники BFI, VRS, POMS) и др.	При оценке через 3, 12 мес. — улучшение качества жизни, уменьшение слабости (p < 0,017)

Авторы	Дизайн исследования и медиана с момента постановки диагноза	n	Характеристика пациентов	Вмешательство	Конечные точки	Результаты
Soriano-Maldonado et al., 2023 [13]	РКИ 3,5 года (1–6,75)	60	Женщины 18–65 лет, завершившие комплексное лечение в течение предшествовавших 10 лет до даты включения, не тренировавшиеся ранее > 300 мин. в нед.	Ежедневная обычная физическая активность (10 000 шагов в день) в сочетании с регулярными групповыми тренировками с тренером по 60 мин. 2 раза в нед. в течение 12 нед. В контрольной группе — только обычная физическая активность (10000 шагов в день)	Первичная конечная точка — мышечная сила. Вторичные конечные точки: слабость (опросник FACT-F), качество жизни (опросник FACT-B) и др.	Высокая приверженность (> 90 % женщин посетили ≥ 75 % тренировок), повышение мышечной силы (p < 0,001), но отсутствие снижения слабости (p = 0,802), улучшения качества жизни (p = 0,245) через 12 нед.
Kröz et al., 2023 [14]	РКИ 1,9–2,2 года	126	Женщины 18–75 лет, с выявленной стойкой слабостью на протяжении минимум 6 мес. (опросник FNS ≥ 4 баллов, опросник CFS-D ≥ 24 баллов), завершившие комплексное лечение в течение предшествовавших 36 мес. до даты включения	Группа МТ: психообразование, обучение по сну, эвритмическая терапия и арт-терапия. Группа КТ: вмешательство для группы МТ в сочетании с аэробными физическими упражнениями. В контрольной группе — только аэробные физические упражнения. Продолжительность вмешательства — 10 нед.	Первичная конечная точка — комбинированная оценка, включающая качество сна (PSQI) и слабость (опросник CFS-D) через 4 года. Вторичные конечные точки: раздельная оценка данных показателей	При оценке через 4 года (n = 79): высокая приверженность (50–70 % пациентов продолжали занятия после завершения периода исследования); преимущество МТ и КТ, по сравнению с только аэробными физическими упражнениями в отношении первичной конечной точки; качества сна (p < 0,05). Нумерическое снижение слабости в группах МТ и КТ при изолированной оценке по опроснику CFS-D (p > 0,05)
Pagola et al., 2020 [15]	РКИ 1–2 года	23	Женщины 18–65 лет, завершившие комплексное лечение в течение предшествовавших 5 лет до даты включения, испытывающие слабость (опросник PERFORM < 45 баллов)	Физическая активность высокой интенсивности: силовые тренировки в сочетании с высокоинтенсивными аэробными упражнениями в течение 75 мин., с тренером, 2 раза в нед. в течение 16 нед. В контрольной группе — физическая активность умеренной интенсивности: аналогичные силовые тренировки с тренером и самостоятельные аэробные нагрузки не менее 150 мин/нед.	Первичная конечная точка — слабость (опросник PERFORM). Вторичные конечные точки: мышечная сила, качество жизни (опросники EORTC-QLQ-C30 и QLQ-BR23) и др.	В группе физической активности высокой интенсивности: тенденция к уменьшению слабости (p = 0,006), улучшению качества жизни (p = 0,011) при заявленном пороговом значении p < 0,004; повышение мышечной силы нижних конечностей (p = 0,002)
Kinthead et al., 2018 [16]	РКИ 20 мес. (6–49)	66	Женщины 18–72 лет, завершившие комплексное лечение в течение предшествовавших 4 лет до даты включения, имеющие слабость (опросник BFI > 25 баллов)	Массаж: группа шведского массажа и группа легкого массажа — сеансы по 45 мин. 1 раз в нед. в течение 6 нед. Контрольная группа — «лист ожидания»	Первичная конечная точка — слабость (опросник MFI).	При оценке через 6 нед. в группе шведского массажа снижение слабости (p < 0,0001), по сравнению с группой легкого массажа и контрольной группой
Abrahams et al., 2017 [17]	РКИ 43,7 ± 31,0 мес.	132	Женщины от 18 лет, завершившие комплексное лечение как минимум за 3 мес. до даты включения, имеющие тяжелую слабость (опросник CIS-Fatigue Severity ≥ 35 баллов)	КПТ: 3 сессии очно, 8 онлайн-модулей, продолжительность вмешательства 6 мес. Контрольная группа — «лист ожидания»	Первичная конечная точка — слабость (опросник CIS-Fatigue Severity). Вторичные конечные точки: качество жизни (опросник EORTC-QLQ-C30) и др.	В группе КПТ показано снижение слабости, улучшение качества жизни, по сравнению с контрольной группой (p < 0,00001)

Авторы	Дизайн исследования и медиана с момента постановки диагноза	n	Характеристика пациентов	Вмешательство	Конечные точки	Результаты
Zick et al., 2017 [18]	РКИ 7,4 ± 3,9 лет	30	Женщины от 18 лет, завершившие комплексное лечение как минимум за 1 год до даты включения, имеющие стойкую слабость (опросник BFI > 4 баллов), сообщающие о малом употреблении овощей и фруктов (менее 5,5 порций в день, включая картофель и салат айсберг)	Изменение диеты: диета, богатая антиоксидантами с преобладанием свежих овощей и фруктов, цельнозерновых продуктов и продуктов, содержащих омега-3 жирные кислоты в течение 3 мес. с поддержкой диетолога. В контрольной группе: общие рекомендации по здоровому питанию	Первичная конечная точка — слабость (опросник BFI). Вторичные конечные точки: качество сна и др.	В группе соблюдавших диету при оценке через 3 мес. снижение слабости (p < 0,01), улучшение качества сна (p = 0,03)
Zick et al., 2016 [19]	РКИ 5 лет	288	Женщины, завершившие комплексное лечение как минимум за 1 год до даты включения, имеющие стойкую слабость (опросник BFI > 4 баллов)	Акупрессура (метод точечного самомассажа): расслабляющая или стимулирующая, ежедневно в течение 6 нед. В контрольной группе — общие рекомендации по коррекции слабости от лечащего врача	Первичная конечная точка — слабость (опросник BFI) через 6, 10 нед. от начала исследования. Вторичные конечные точки: качество сна (PSQI), качество жизни (опросник LTQL)	При оценке через 6, 10 нед.: стойкое снижение слабости (опросник BFI) в группах расслабляющей и стимулирующей акупрессуры по сравнению с контрольной группой (p < 0,001). Для расслабляющей акупрессуры — тенденция к улучшению качества сна и качества жизни
Bower et al., 2015 [20]	РКИ 4 года	71	Женщины до 50 лет, завершившие комплексное лечение в течение предшествовавших 10 лет до даты включения	Групповые практики осознанности, медитации, психообразования по 2 часа в течение 6 нед. с рекомендациями по дальнейшему самостоятельному выполнению практик в домашних условиях. Контрольная группа — «лист ожидания»	Первичные конечные точки — воспринимаемый стресс и депрессивные симптомы. Вторичные конечные точки: слабость, качество сна, мышечно-суставные боли, приливы и другие	При оценке после вмешательства: уменьшение выраженности слабости (p = 0,007), а также восприятия стресса (p = 0,004), депрессивных симптомов (p = 0,095), нарушений сна и приливов (p = 0,015). При оценке через 3 мес. — уровень оцениваемых показателей возвращался к исходному (за исключением снижения страха рецидива (p = 0,048) и навязчивых мыслей, связанных с диагнозом (p = 0,002)

n — число пациентов, включенных в исследование, РМЖ — рак молочной железы, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, мес. — месяц, мин. — минута, нед. — неделя, хир. лечение — хирургическое лечение, АЛТ — адьювантная лучевая терапия, АХТ — адьювантная химиотерапия, EORTC QLQ-C30 — опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака C30, BFI — краткий опросник слабости, VRS — вербальная рейтинговая шкала, POMS — опросник для оценки профиля состояний настроения, FACT-F — функциональная оценка терапии рака: слабость, FACT-B — функциональная оценка терапии рака: молочная железа (опросник для оценки качества жизни больных раком молочной железы), FNS — числовая рейтинговая шкала слабости, CFS-D — шкала рак-ассоциированной слабости, МТ — мультимодальная терапия, КТ — комбинированная терапия, PSQI — Питтсбургский индекс качества сна, EORTC-QLQ-BR23 — опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака BR-23, MFI — многомерная оценка слабости, КПТ — когнитивно-поведенческая терапия, CIS-Fatigue Severity — подшкала тяжести слабости из чек-листа индивидуальной выносливости, LTQL — долгосрочное качество жизни, PFS — шкала слабости Пайпера.

Когнитивные нарушения

Для когнитивных нарушений, возникающих после химиотерапии (ХТ), существует термин «химический мозг» [23]. Чаще всего они проявляются как снижение памяти, скорости обработки информации, психомоторных реакций, выраженная усталость и могут привести к развитию

тревожного и депрессивного расстройств. Тридцать семь процентов пациентов отмечают снижение когнитивных функций через 6 мес. после завершения ХТ по поводу РМЖ, по сравнению с исходным уровнем [24]. В большинстве случаев это легкие обратимые нарушения, которые самостоятельно разрешаются через 6–18 мес. после окончания лечения [25, 26].

Этиопатогенез. Многие исследования указывают на нейротоксические свойства химиопрепаратов, в большей степени, группы антрациклинов [23, 27]. Это связано с тем, что агенты, которые считаются не способными к проникновению через гематоэнцефалический барьер (например, доксорубин), все-таки существует в малых концентрациях в головном мозге после внутривенного введения [28]. Действие химиопрепаратов связано с выраженной митохондриальной дисфункцией, высвобождением провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, усиливающих нейровоспаление, накопление бета-амилоида и приводящих к нейродегенерации и активации каскадов, участвующих в естественном старении ЦНС [23, 27, 28].

Применение АГТ после ХТ приводит к еще большему снижению когнитивных функций. Влияние гормонотерапии связано с резким падением уровня эстрогенов в крови, что может быть ассоциировано с более высоким риском развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона [29].

К факторам, способным усугубить выраженность когнитивных нарушений относятся (рис. 2) [24, 25, 30, 31]:

- исходное наличие симптомов тревоги, депрессии, слабости;
- пожилой возраст;
- низкий преморбидный коэффициент интеллекта (IQ);
- особенности мозгового резерва — индивидуальных различий в структурах головного моз-

га (микроструктура белого вещества, толщина коры полушарий);

– генетический полиморфизм в некоторых генах, включая ген аполипопротеина Е (АРОЕ), катехин-О-метилтрансферазы (COMT), ген множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), глутатион-S- трансферазы (GST).

Профилактика и лечение. Специфических методов профилактики и лечения когнитивных нарушений у пациентов, перенесших АХТ и/или АГТ по поводу РМЖ, не существует. Имеются данные, подтверждающие роль регулярной физической активности в улучшении скорости обработки информации и уменьшении субъективных когнитивных симптомов. Психотерапия, в частности, когнитивно-поведенческая терапия, также доказала свою роль в уменьшении симптомов когнитивных нарушений (тревога, депрессия и усталость) [33].

На данный момент существует ограниченное количество данных об эффективности лекарственной терапии в контексте когнитивных нарушений у пациентов после проведенного лечения злокачественных новообразований. В качестве нейромодулятора рассматривается препарат донепезил, используемый для лечения болезни Альцгеймера. В небольшом рандомизированном клиническом исследовании III фазы донепезил показал улучшение когнитивных способностей у пациентов, получавших лечение по поводу РМЖ, после 24-недельного курса терапии в дозировке 5–10 мг в сутки [34].



Рис. 2. Факторы, влияющие на когнитивную функцию. Адаптировано из статьи Lange and Joly, 2017 [32]
 Fig. 2. Factors affecting cognitive function. Adapted from Lange and Jolie, 2017 [32]

На данный момент в показаниях к приему до-непезила не указано лечение когнитивных расстройств после ХТ или ГТ. Требуется дополнительное исследование эффективности данного препарата у онкологических больных.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия (ПН) — частое осложнение, связанное как с использованием таксанов, так и с проведением хирургического лечения [35, 36]. Данный вид осложнений может значимо влиять на качество жизни пациентов. Периферическая нейропатия возникает у 40 % пациентов после лечения РМЖ, при этом токсичность 2–4 степени развивается в 13–22 % случаев [35]. У 98 % пациентов, имеющих нейропатию, наблюдается сенсорный компонент и только у 15 % — моторный [37].

В большинстве случаев ПН самостоятельно разрешается после завершения лечения в течение 1-го года, однако у 14 % симптомы все еще присутствуют через год, а у 12 % — через 2 года. Нейропатия более высокой степени во время ХТ увеличивает риск развития персистирующей нейропатии [37].

Этиопатогенез. Развитие ПН связано с применением препаратов группы таксанов, как одних из наиболее эффективных при лечении РМЖ, причем выраженность нейропатии возрастает с увеличением кумулятивной дозы. Порог для развития нейротоксичности для паклитаксела — 1 000 мг/м², для доцетаксела — 400 мг/м² [38].

Механизм развития ПН связан с морфологическими или функциональными нарушениями периферических нервов и подразделяется на аксонопатию (аксональные аномалии) и миелинопатию (аномалии миелиновой оболочки). Таксаны препятствуют активации глиальных клеток и приводят к разрушению микротрубочек митотического веретена деления, нарушая аксональный транспорт, что в конечном итоге приводит к дегенерации нейронов, преимущественно, сенсорных, имеющих самые длинные аксональные отростки [39].

К индивидуальным факторам риска развития ПН относятся [35, 36, 40, 41]:

- возраст на момент начала лечения;
- наличие сахарного диабета;
- избыточная масса тела;
- употребление алкоголя;
- хирургическое лечение в объеме мастэктомии, выполнение подмышечной лимфодиссекции;
- однонуклеотидные полиморфизмы в гене rs3125923;
- дефицит витамина Д, определяемый как уровень ≤ 20 нг/мл.

Клинически ПН может проявляться в виде сенсорного компонента (покалывание, онемение в дистальных отделах нижних конечностей по типу «перчаток» и «чулков»), двигательного компонента (судороги, нарушение мелкой моторики) или их комбинации.

Профилактика. Выбор режима ХТ должен включать выявление факторов риска развития нейротоксичности и обсуждение с пациентом долгосрочных нежелательных явлений с целью подбора наиболее оптимальной схемы лечения. В некоторых случаях возможно введение препаратов в рамках трехнедельного цикла вместо еженедельного во избежание увеличения кумулятивной дозы таксанов.

Ни один нейропротектор не показал лучших результатов, чем раннее выявление периферической нейропатии. В целях снижения глубины и частоты развития нейропатии рекомендовано восполнение дефицита витамина Д до начала лечения [41]. Также рекомендовано регулярное выполнение комплекса физических упражнений при начале потенциально токсичной химиотерапии, а не после клинической манифестации нейротоксичности [42].

Лечение. Не существует связи между нейротоксичностью режимов ХТ и клинической пользой. При развитии нейротоксичности 2 степени следует проводить редукцию дозы препарата согласно инструкции, при нейротоксичности 3–4 степени требуется отмена препарата [43].

В качестве препарата, уменьшающего степень выраженности ПН, наибольшую эффективность показал дулоксетин [44]. Возможно совместное назначение дулоксетина с опиоидными анальгетиками, противосудорожными препаратами, антидепрессантами по показаниям [45, 46]. В комплексе с функциональной терапией (иглоукальвание, БОС-терапия, чрескожная электронейростимуляция, лечебная физкультура), топическими препаратами, лекарственная терапия позволяет добиться снижения выраженности симптомов или их полного исчезновения [43, 47–54] (табл. 2).

Индукцированные лечением миелолиферативные заболевания

Пациенты, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения, получавшие препараты группы ингибиторов топоизомеразы, антрациклинов и алкилирующих агентов, имеют более высокий риск развития миелоидных заболеваний, ассоциированных с терапией. В группу данных заболеваний чаще всего входит острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС). Риск развития индуцированного лечением ОМЛ у пациентов, перенесших лечение по поводу РМЖ, в 4,6 раза выше,

Таблица 2. Обзор исследований эффективности методов коррекции периферической нейропатии, ассоциированной с химиотерапией

Table 2. Overview of trials on the efficacy of methods to correct chemotherapy-associated peripheral neuropathy

Авторы	Тип исследования	n	Исследуемая группа	Вмешательство	Влияние на периферическую нейропатию
Smith et al., 2013 [44]	РКИ III фазы	231	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Дулоксетин vs плацебо	Снижение среднего показателя боли было большим в группе дулоксетина, чем в группе плацебо (среднее снижение 1,06 против 0,34, $p = 0,003$). Кроме того, у пациентов, рандомизированных в группу дулоксетина, также отмечалась большая степень улучшения функциональных показателей и показателей качества жизни
Kautio et al., 2007 [45]	РКИ	44	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Амитриптилин 10 мг в сутки с повышением дозы до 50 мг при хорошей переносимости vs плацебо	Амитриптилин не улучшал сенсорные нейропатические симптомы, хотя наблюдалась тенденция к глобальному улучшению качества жизни в пользу группы амитриптилина. Статистическая значимость не была достигнута, вероятно, из-за небольшого числа пациентов и слишком низкой дозы амитриптилина
Nihei et al., 2013 [46]	РКИ	27	Периферическая нейропатия, ассоциированная с оксалиплатином и паклитакселом	Прегабалин, другие препараты (витамин B12, амитриптилин, клозепам, карбамазепин)	Периферическая нейропатия, вызванная паклитакселом: Прегабалин — частота снижения степени нейропатии хотя бы на 1 уровень — 28,7 %. Другие препараты — 12,0 %. У 28–37 % пациентов прием прегабалина сопровождался нежелательными явлениями, при этом часто наблюдались сонливость и головокружение
Meier et al., 2003 [47]	РКИ	40	Периферическая нейропатия	Пластырь с 5 % лидокаином	В качестве дополнительной терапии 5 % лидокаиновый пластырь был эффективен в уменьшении нейропатической боли ($p = 0,017$) и аллодинии ($p = 0,023$) в течение первых 8 часов после применения. Пластырь также хорошо действовал в течение 7 дней ($p = 0,018$) при различных фокальных формах периферической нейропатии.
Anand et al., 2019, [48]	Проспективное наблюдательное исследование	16	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Пластырь с 8 % капсаицином	Через три месяца после применения пластыря с 8 % капсаицином произошло снижение среднего уровня спонтанной боли, $p = 0,02$. Также наблюдалось снижение показателей боли, вызванной прикосновением, $p = 0,03$, и холодом, $p = 0,03$
Fallon et al., 2015 [49]	РКИ I фазы	51	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Крем с 1 % ментолом	У 82 % было отмечено улучшение общих показателей кратковременной оценки боли ($p < 0,001$), чувствительности ($p < 0,01$). Также наблюдались улучшения настроения ($p = 0,0004$) и способности ходить ($p = 0,008$)
Prinsloo et al., 2018 [50]	РКИ	71	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Электронцефалографическое нейробиоуправление vs наблюдение	Наблюдалось большее улучшение при сильнейшей боли (первичный исход) и других симптомах, таких как онемение, тяжесть симптомов, связанных с раком, интерференция симптомов, физическое функционирование, общее состояние здоровья и усталость по сравнению с группой наблюдения в конце лечения и через четыре месяца (все $p < 0,05$)
Dhawan et al. 2019 [51]	РКИ	45	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Упражнения для укрепления мышц и балансировки vs стандартная терапия	В группе физических упражнений наблюдалось снижение показателей невропатической боли ($p < 0,0001$) и улучшение показателей функционального качества жизни ($p = 0,0002$), качества жизни ($p = 0,0003$), общего состояния здоровья ($p = 0,004$) по сравнению с группой стандартной терапии
Han et al. 2017 [52]	РКИ	104	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Терапия метилкобаламином vs иглоукальвание в сочетании с метилкобаламином	После трех циклов терапии боль уменьшилась в обеих группах, при этом значительно большее снижение было отмечено в группе, получавшей иглоукальвание ($p < 0,01$). Повседневная активность пациентов, оцениваемая с помощью опросников, улучшилась в исследуемой группе ($p < 0,001$). Скорость проведения в нервной системе в исследуемой группе улучшилась в то время, как улучшения в контрольной группе не наблюдалось

Авторы	Тип исследования	n	Исследуемая группа	Вмешательство	Влияние на периферическую нейропатию
Stringer et al. 2022 [53]	РКИ	120	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Акупунктура vs стандартное лечение	10-недельный курс иглоукалывания привел к заметному улучшению симптомов периферической нейропатии у участников — у 68 % в исследуемой группе против 33 % в группе стандартного лечения
Noh et al. 2019 [54]	РКИ	63	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Саморефлексо-терапия стоп + ароматерапия	Вмешательство привело к снижению уровня симптомов периферической нейропатии, меньшему ограничению повседневной деятельности ($p < 0,001$) и более высокому уровню периферической температуры кожи ($p < 0,001$). Тревога и депрессия снизились в экспериментальной группе ($p < 0,001$)

n — число пациентов, включенных в исследование, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

чем в общей популяции, хотя этот уровень риска не превышает 1 % [55, 56]. После завершения приема антрациклинов и/или ингибиторов топоизомеразы средний латентный период до развития миелопролиферативного заболевания составляет от 1 до 3 лет, без продромального периода, после алкилирующих агентов — от 4 до 6 лет, часто заболеванию предшествует МДС [57]. После проведенного курса лучевой терапии риск развития ОМЛ увеличивается в 1,7 раза, по сравнению с общей популяцией. Чаще всего заболевание развивается в течение первых 5–7 лет [58]. Применение Г-КСФ не повышает риск развития индуцированных миелопролиферативных заболеваний [59].

Этиопатогенез. Развитие индуцированных лечением миелопролиферативных заболеваний после проведения лучевой терапии РМЖ связано с вовлечением костного мозга в поля облучения и повреждением структуры ДНК клеток [58]. Химиопрепараты приводят к возникновению различных хромосомных нарушений, являющихся характерными для ОМЛ [56]. Риск развития данных нарушений возрастает с увеличением кумулятивной дозы препаратов и при сочетании лучевой терапии с химиотерапией [60].

Профилактика. Специфических методов профилактики вторичных лейкозов не существует. Польза, приносимая АХТ и АЛТ, значительно превышает риск развития индуцированных лечением миелопролиферативных заболеваний [60].

Лечение. Вторичные лейкозы после лечения РМЖ связаны с плохим прогнозом [59]. Лечение индуцированных миелопролиферативных заболеваний, ассоциированных с терапией, должно проводиться гематологом, согласно рекомендациям для первичных гематологических заболеваний. Тактика лечения определяется путем совместного обсуждения с пациентом, учитывая его общее состояние и прогноз.

Заключение

Проведенный анализ данных литературы подчеркивает значимость совершенствования стра-

тегий помощи пациентам, перенесшим лечение по поводу РМЖ, в практике врача-онколога. Особенно важен индивидуализированный подход к каждому пациенту, учитывая уникальные клинические и биологические характеристики опухолей. Этот подход также включает в себя раннее выявление рисков и применение проактивных мер по предотвращению возможных осложнений. Информирование пациентов о возможных осложнениях, их симптомах и методах коррекции является ключевым моментом в повышении осведомленности и снижении негативных последствий. Для коррекции поздних осложнений химиотерапии, в т. ч. астении, депрессии, когнитивных нарушений, необходим комплексный, персонализированный мультимодальный подход с привлечением различных специалистов (онкологов, психотерапевтов, медицинских психологов, неврологов, реабилитологов) для своевременной профилактики и эффективной терапии, что позволяет добиться стабилизации ремиссии и улучшения качества жизни пациентов. Также перспективным является использование современных цифровых и телемедицинских технологий. Совместные усилия врача, пациента и других медицинских специалистов могут способствовать улучшению качества жизни выживших пациентов и исходов в борьбе с РМЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Семиглазова Т.Ю., Абдуллаева Ш.Р. — идея публикации; Абдуллаева Ш.Р., Понасенко О.И., Лященко В.А., Кудряшова Т.И. — поиск литературы; Понасенко О.И., Лященко В.А. — написание текста статьи; Семиглазова Т.Ю., А.А. Крутов, Н.А. Бриш, Ю.В. Алексеева, Е.В. Ткаченко, Т.А. Караваева, Семиглазов В.В., Капаров Б.С., Семиглазов В.Ф. — редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Semiglazova T.Yu., Abdullaeva Sh.R. — provided the idea for publication idea;

Abdullaeva Sh.R., Ponasenko O.I., Lyaschenko V.A., Kudriashova T.I. — conducted literature research; Ponasenko O.I., Lyaschenko V.A. — wrote the text of the article;

Semiglazova T.Yu., Krutov A.A., Brish N.A., Alekseeva Yu.V., Tkachenko E.V., Karavaeva T.A., Semiglazov V.V., Kasparov B.S., Semiglazov V.F. — edited the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kohler B.A., Sherman R.L., Howlander N., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(6): djv048.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv048>.
- Ruiz-Casado A., Álvarez-Bustos A., de Pedro C.G., et al. Cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a review. *Clin Breast Cancer.* 2021; 21(1): 10-25.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.011>.
- Servaes P., Verhagen S., Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol.* 2002; 13(4): 589-598.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf082>.
- Bower J.E., Ganz P.A., Desmond K.A., et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer.* 2006; 106(4): 751-758.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21671>.
- Лукошкина Е.П., Караваяева Т.А., Васильева А.В. Этиология, эпидемиология и психотерапия сопутствующих психических расстройств при онкологических заболеваниях. *Вопросы онкологии.* 2016; 62(6): 774-782. [Lukoshkina E.P., Karavaeva T.A., Vasilieva A.V. Etiology, epidemiology and psychotherapy of concomitant mental disorders in oncological diseases. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2016; 62(6): 774-782. (In Rus)].
- Bower J.E. The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: Biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer.* 2019; 125(3): 353-364.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31790>.
- Gielissen M.F., Schattenberg A.V., Verhagen C.A., et al. Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39(10): 595-603.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705624>.
- Wang T., Yin J., Miller A.H., et al. A systematic review of the association between fatigue and genetic polymorphisms. *Brain Behav Immun.* 2017; 62: 230-244.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.007>.
- Scuric Z., Carroll J.E., Bower J.E., et al. Biomarkers of aging associated with past treatments in breast cancer survivors. *NPJ Breast Cancer.* 2017; 3: 50.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-017-0050-6>.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-related fatigue. NCCN, Version 2.2024. URL: <https://www.nccn.org/guidelines>.
- Fabi A., Bhargava R., Fatigoni S., et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2020; 31(6): 713-723.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.016>.
- Vagnini D., Natalucci V., Moi S., et al. Home-based lifestyle intervention for breast cancer survivors: A surprising improvement in the quality of life during the first year of COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2024; 19(1): e0296163.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296163>.
- Soriano-Maldonado A., Díez-Fernández D.M., Esteban-Simón A., et al. Effects of a 12-week supervised resistance training program, combined with home-based physical activity, on physical fitness and quality of life in female breast cancer survivors: the EFICAN randomized controlled trial. *J Cancer Surviv.* 2023; 17(5): 1371-1385.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11764-022-01192-1>.
- Kröz M., Quittel F., Reif M., et al. Four-year follow-up on fatigue and sleep quality of a three-armed partly randomized controlled study in breast cancer survivors with cancer-related fatigue. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 2705.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25322-y>.
- Pagola I., Morales J.S., Alejo L.B., et al. Concurrent Exercise Interventions in Breast Cancer Survivors with Cancer-related Fatigue. *Int J Sports Med.* 2020; 41(11): 790-797.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1147-1513>.
- Kinthead B., Schettler P.J., Larson E.R., et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. *Cancer.* 2018; 124(3): 546-554.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31064>.
- Abrahams H.J.G., Gielissen M.F.M., Donders R.R.T., et al. The efficacy of Internet-based cognitive behavioral therapy for severely fatigued survivors of breast cancer compared with care as usual: A randomized controlled trial. *Cancer.* 2017; 123(19): 3825-3834.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30815>.
- Zick S.M., Colacino J., Cornellier M., et al. Fatigue reduction diet in breast cancer survivors: a pilot randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 161(2): 299-310.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4070-y>.
- Zick S.M., Sen A., Wyatt G.K., et al. Investigation of 2 types of self-administered acupressure for persistent cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016; 2(11): 1470-1476.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1867>.
- Bower J.E., Crosswell A.D., Stanton A.L., et al. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer.* 2015; 121(8): 1231-1240.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29194>.
- Lengacher C.A., Reich R.R., Paterson C.L., et al. A large randomized trial: effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for breast cancer (BC) survivors on salivary cortisol and IL-6. *Biol Res Nurs.* 2019; 21(1): 39-49.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800418789777>.
- Das A., Ranadive N., Kinra M., et al. An overview on chemotherapy-induced cognitive impairment and potential role of antidepressants. *Curr Neuropharmacol.* 2020; 18(9): 838-851.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200221113842>.
- Seigers R., Schagen S.B., Van Tellingen O., et al. Chemotherapy-associated cognitive dysfunction: current animal studies and future directions. *Brain Imaging Behav.* 2013; 7(4): 453-459.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9250-3>.
- Janelins M.C., Heckler C.E., Peppone L.J., et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy

- compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(5): 506-514.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5826>.
25. Ahles T.A., Saykin A.J., McDonald B.C., et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol.* 2010; 28(29): 4434-4440.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0827>.
 26. Koppelmans V., Breteler M.M., Boogerd W., et al. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012; 30(10): 1080-6.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.0189>.
 27. Mordente A., Meucci E., Silvestrini A., et al. Anthracyclines and mitochondria. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 942: 385-419.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-2869-1_18.
 28. Hernández-Zimbrón L.F., Rivas-Arancibia S. Oxidative stress caused by ozone exposure induces β -amyloid 1-42 overproduction and mitochondrial accumulation by activating the amyloidogenic pathway. *Neuroscience.* 2015; 304: 340-348.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.011>
 29. Henderson V.W. Menopause and disorders of the central nervous system. *Minerva Ginecol.* 2005; 57(6): 579-592. URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-29444434719&origin=inward&txGid=d9900ffaa81bae783f0f23344e3a6ffe>.
 30. de Ruiter M.B., Reneman L., Kieffer J.M., et al. Brain white matter microstructure as a risk factor for cognitive decline after chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39(35): 3908-3917.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00627>.
 31. Harrison R.A., Rao V., Kesler S.R. The association of genetic polymorphisms with neuroconnectivity in breast cancer patients. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 6169.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85768-4>.
 32. Lange M., Joly F. How to identify and manage cognitive dysfunction after breast cancer treatment. *J Oncol Pract.* 2017; 13(12): 784-790.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.026286>.
 33. Караваева Т.А., Васильева А.В., Семиглазова Т.Ю. Психотерапия в онкологии. Психотерапия: национальное руководство. 2023; 939-954. [Karavaeva T.A., Vasilieva A.V., Semiglazova T.Yu. Psychotherapy in oncology. Psychotherapy: national guidelines. 2023; 939-954. (In Rus)].
 34. Lawrence J.A., Griffin L., Balcueva E.P., et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. *J Cancer Surviv.* 2016; 10(1): 176-184.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0463-x>.
 35. Bandos H., Melnikow J., Rivera D.R., et al. Long-term peripheral neuropathy in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: NRG oncology/NSABP B-30. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(2): dxj162.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx162>.
 36. Gärtner R., Jensen M.B., Nielsen J., et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA.* 2009; 302(18): 1985-92.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1568>.
 37. Rivera D.R., Ganz P.A., Weyrich M.S., et al. Chemotherapy-associated peripheral neuropathy in patients with early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(2): dxj140.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx140>.
 38. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A.J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* 2012; 14 Suppl 4(Suppl 4): iv45-iv54.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos203>.
 39. LaPointe N.E., Morfini G., Brady S.T., et al. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology.* 2013; 37: 31-239.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.05.008>.
 40. Schneider B.P., Li L, Radovich M., et al. genome-wide association studies for taxane-induced peripheral neuropathy in ECOG-5103 and ECOG-1199. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(22): 5082-5091.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0586>.
 41. Chen C.S., Zirpoli G., Barlow W.E., et al. Vitamin D insufficiency as a risk factor for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in SWOG S0221. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(11): 1172-1180.e3.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jncn.2023.7062>.
 42. Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., et al. Комплексный анализ эффективности персонализированных программ реабилитации больных раком молочной железы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2023; 100(2): 31-38.-DOI: <https://doi.org/10.17116/kurort202310002131>. [Kasparov B.S., Kovlen D.V., Semiglazova T.Yu., et al. Comprehensive analysis of the efficacy of personalized rehabilitation programs in patients with breast cancer. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoi Fizicheskoi Kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy.* 2023; 100(2): 31.-DOI: <https://doi.org/10.17116/kurort202310002131>. (In Rus)].
 43. Лагипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., et al. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2023; (13)#3s2: 300-309. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-56.pdf>. [Latipova D.H., Andreyev V.V., Maslova D.A., et al. Neurological complications of antitumour drug therapy. RUSSCO Practice Guidelines, Part 2. *Malignant Tumours.* 2023; (13)#3s2: 300-309. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-56.pdf>. (In Rus)].
 44. Smith E.M., Pang H., Cirrincione C., et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(13): 1359-1367.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813>.
 45. Kautio A.L., Haanpää M., Saarto T., et al. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 35(1): 31-39.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.02.043>.
 46. Nihei S., Sato J., Kashiwaba M., et al. Gan To Kagaku Ryoho. 2013; 40(9): 1189-1193. URL: <https://www.pieronline.jp/content/article/0385-0684/40090/1189>.
 47. Meier T., Wasner G., Faust M., et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2003; 106(1-2): 151-158.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(03\)00317-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00317-8).
 48. Anand P., Elsaifa E., Privitera R., et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res.* 2019; 12: 2039-2052.-DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S213912>.
 49. Fallon M.T., Storey D.J., Krishan A., et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol-

- a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer*. 2015; 23(9): 2769-2777.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2642-8>.
50. Prinsloo S., Novy D., Driver L., et al. The long-term impact of neurofeedback on symptom burden and interference in patients with chronic chemotherapy-induced neuropathy: analysis of a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2018; 55(5): 1276-1285.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.01.010>.
 51. Kneis S., Wehrle A., Müller J., et al. It's never too late - balance and endurance training improves functional performance, quality of life, and alleviates neuropathic symptoms in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 414.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5522-7>.
 52. Han X., Wang L., Shi H., et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 40.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-3037-z>.
 53. Stringer J., Ryder W.D., Mackereth P.A., et al. A randomised, pragmatic clinical trial of ACUpuncture plus standard care versus standard care alone FOR Chemotherapy Induced peripheral Neuropathy (ACUFOCIN). *Eur J Oncol Nurs*. 2022; 60: 102171.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102171>.
 54. Noh G.O., Park K.S. Effects of aroma self-foot reflexology on peripheral neuropathy, peripheral skin temperature, anxiety, and depression in gynaecologic cancer patients undergoing chemotherapy: A randomised controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2019; 42: 82-89.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.08.007>.
 55. Morton L.M., Dores G.M., Tucker M.A., et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood*. 2013; 121(15): 2996-3004.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448068>.
 56. Matesich S.M., Shapiro C.L. Second cancers after breast cancer treatment. *Semin Oncol*. 2003; 30(6): 740-748.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2003.08.022>.
 57. Smith R.E., Bryant J., DeCillis A., et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21(7): 1195-1204.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.114>.
 58. Taylor C., Correa C., Duane F.K., et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15): 1641-1649.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0722>.
 59. Patt D.A., Duan Z., Fang S., et al. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3871-3876.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0832>.
 60. Schaapveld M., Visser O., Louwman M.J., et al. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(8): 1239-1246.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9081>.

Поступила в редакцию / Received / 03.03.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 09.04.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, SPIN-код: 9773-3759.

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>.

Варвара Андреевна Лященко / Varvara A. Lyaschenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7141-6286>, SPIN-код: 9002-5110.

Шейда Раджабалиевна Абдуллаева / Sheida R. Abdullaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>, SPIN-код: 8852-4848.

Татьяна Ивановна Кудряшова / Tatiana I. Kudriashova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>, SPIN-код: 3538-9987.

Антон Андреевич Крутов / Anton A. Krutov / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4504-4974>, SPIN-код: 5006-2345.

Надежда Александровна Бриш / Nadezhda A. Brish / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-1048>, SPIN-код: 4291-9496.

Юлия Владимировна Алексеева / Yuliya V. Alekseeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5609-1237>, SPIN-код: 5787-5740.

Елена Викторовна Ткаченко / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>, SPIN-код: 3925-8660.

Татьяна Артуровна Каравасева / Tatiana A. Karavaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>, SPIN-код: 4799-4121.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, SPIN-код: 6786-9577.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>, SPIN-код: 1789-1260.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, SPIN-код: 2448-7506.

Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>, SPIN-код: 3874-9539.

