

УДК 616.8-009:[616.85:616-006:615.825

DOI <https://doi.org/10.32782/pub.health.2025.1.10>**Гриньків Андрій Михайлович,**

аспірант кафедри терапії та реабілітації

Львівського державного університету фізичної культури імені Івана Боберського;

лікар-хіміотерапевт

Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9216-9998>**Бас Ольга Андріївна,**

кандидат наук із фізичного виховання і спорту,

доцент кафедри терапії та реабілітації

Львівського державного університету фізичної культури імені Івана Боберського;

фізичний терапевт

Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2328-3093>**Музика Федір Васильович,**

кандидат біологічних наук, перший проректор,

професор кафедри анатомії і фізіології

Львівського державного університету фізичної культури імені Івана Боберського

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7070-3540>**Гриньків Мирослава Яківна,**

кандидат біологічних наук,

доцент кафедри анатомії і фізіології

Львівського державного університету фізичної культури імені Івана Боберського

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8727-110X>**Шпарик Ярослав Васильович,**

кандидат медичних наук, лікар-онколог,

завідувач хіміотерапевтичного відділення

Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2074-6320>

СЕНСОРНІ ТА МОТОРНІ ПОРУШЕННЯ В РАЗІ ПЕРИФЕРІЙНОЇ НЕЙРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ ХІМІОТЕРАПІЄЮ В ОНКОХВОРИХ – ПОКАЗАННЯ ДО ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Анотація. Актуальність. Хіміотерапія передбачає застосування лікарських засобів синтетичного чи природного походження (цитостатиків). Периферійна нейропатія, індукована хіміотерапією (далі – ПНІХ), виникає у 30–40 % хворих як тяжкий і тривалий побічний ефект.

Мета. На основі аналізу літератури описати симптоми та порушення, обґрунтувати причини застосування засобів фізичної терапії в онкохворих у разі ПНІХ.

Методи дослідження. Комплексне вивчення та аналіз наукових праць у наукових базах Scopus, Pub-Med, Google Scholar та ін.

Результати дослідження. Симптоми ПНІХ призводять до функціональних труднощів, що погіршують повсякденну та соціальну активність, пацієнти відчують проблеми з рухом, рівновагою і координацією, стають більш схильними до травм і мають більші ризики до падінь. Залежно від характеру ушкоджених нервових волокон виокремлюють три групи симптомів ПНІХ: сенсорні, моторні й вегетативні, прояви яких залежать від виду хіміотерапевтичного препарату. До хіміотерапевтичних препаратів, які чинять нейротоксичну дію на периферійну нервову систему, зараховують сполуки платини, таксани та алкалоїди барвінку, інгібітори протексоми та епопони.

Сенсорні симптоми можуть містити оніміння, поколювання, алодінію, гіпералгезію, парестезію, дизестезію, стріляючий біль, зміну або втрату відчуття вібрації та положення суглоба, порушення ходи й рівноваги, сенсорну атаксію. У важких випадках можлива повна втрата чутливості. Симптоми зазвичай починаються дистально й переміщуються проксимальніше, причому зазвичай спочатку вражаються стопи. Сенсорна нейро-

патія відмирання проявляється сенсорною парестезією за схемою «панчохи та рукавички». Моторні симптоми проявляються у вигляді периферійної слабкості, погіршення дрібної та великої моторики.

Більшість симптомів зберігається, не піддається лікуванню і в багатьох випадках є незворотними, переходячи в хронічні стани.

Висновки. Фізична терапія рекомендована як альтернативний немедикаментозний метод профілактики та зменшення побічної симптоматики й проявів ПНІХ під час та після проведеного лікування. З реабілітаційного та клінічного боків симптоми та важкість периферійної нейропатії об'єктивно оцінюють шляхом проведення клінічних обстежень, а також суб'єктивних вимірювань, як-от опитувальники й шкали.

Ключові слова: злоякісне новоутворення, лікування, хіміотерапія, нейротоксичність, периферійна нейропатія, сенсорні, моторні, порушення, фізична терапія.

Hrynkiv A.M., Bas O.A., Muzyka F.V., Hrynkiv M.Ya., Shparyk Ya.V. Sensory and motor disorders in the case of peripheral neuropathy induced by chemotherapy in cancer patients – indications for physical therapy

Abstract. Topicality. Chemotherapy involves the use of drugs of synthetic or natural origin (cytostatics). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) occurs in 30–40% of patients as a severe, long-term side effect.

The goal. Based on a literature review, describe the symptoms and disorders, and justify the reasons for the use of physical therapy in cancer patients in the case of CIPN.

Research methods. Comprehensive study and analysis of scientific papers in the scientific databases Scopus, PubMed, Google Scholar, etc.

Research results. Symptoms of CIPN lead to functional difficulties that impair daily and social activity, patients experience problems with movement, balance, and coordination, become more prone to injuries, and have a higher risk of falls. Depending on the nature of the damaged nerve fibers, three groups of symptoms of CIPN are distinguished: sensory, motor and autonomic, the manifestations of which depend on the type of chemotherapeutic drug. Chemotherapeutic drugs that have a neurotoxic effect on the peripheral nervous system include platinum compounds, taxanes and vinca alkaloids, proteasome inhibitors and epothilones.

Sensory symptoms may include numbness, tingling, allodynia, hyperalgesia, paresthesia, dysesthesia, shooting pain, change or loss of vibration and joint position sensation, gait and balance disorders, sensory ataxia. In severe cases, complete loss of sensitivity is possible. Symptoms usually begin distally and move more proximally, and the feet are usually affected first. Sensory neuropathy of death is manifested by sensory paresthesia according to the “stockings and gloves” pattern. Motor symptoms manifest as peripheral weakness, deterioration of fine and gross motor skills.

Most symptoms persist, are not amenable to treatment and in many cases are irreversible, turning into chronic conditions.

Conclusions. Physical therapy is recommended as an alternative non-drug method of prevention and reduction of adverse symptoms and manifestations of CIPN during and after treatment. From a rehabilitation and clinical point of view, the symptoms and severity of peripheral neuropathy are objectively assessed by conducting clinical examinations, as well as subjective measurements, such as questionnaires and scales.

Key words: malignant neoplasm, treatment, chemotherapy, neurotoxicity, peripheral neuropathy, sensory, motor, disorders, physical therapy.

Вступ. У 2020 році у світі діагностовано приблизно 19,3 мільйона нових випадків злоякісних новоутворень (далі – ЗН), що становить понад 52 000 діагнозів ЗН на день. Популяція людей, які пережили ЗН, зростає, і прогнозується до 2040 року 28,4 мільйона нових випадків. Ці люди часто стикаються з додатковими фізичними, психічними чи фінансовими проблемами через ЗН або його лікування [1].

На сучасному етапі розвитку онкології підхід до лікування хворих здійснюється на основі загальноприйнятих міжнародних стандартів, що базуються на принципах доказової медицини (Evidence-Based Medicine) та мають на меті покращити якість надання онкологічної допомоги [2]. З огляду на це, МОЗ України затверджено «Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих», згідно з наказом № 554 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеці-

альністю “Онкологія”» від 17.09.2003 р. Затверджені стандарти регламентують вибір методу та схем лікування хворих онкологічного профілю залежно від стадії захворювання [3]. Лікування хворих на злоякісну пухлину в кожному випадку повинно бути індивідуальним. Сучасна терапія злоякісних новоутворень складна. Розробляючи план лікування, беруть до уваги локалізацію процесу, його стадію, загальний стан, у деяких випадках вік хворого, а також морфологічні відомості про пухлину й супутні захворювання [4; 5].

Основні методи спеціального лікування пацієнтів онкологічного профілю – хірургічний, променева терапія і медикаментозна терапія [6].

Поняття «медикаментозна терапія» об'єднує три принципово різні способи впливу на пухлинний ріст: хіміотерапія, гормонотерапія та імунотерапія. Понад 60 % хворих отримують хіміотерапію на тому чи іншому етапі лікування.

Зазвичай хіміотерапію використовують у поєднанні з хірургічним втручанням та/або променевою терапією, що дає змогу в багатьох хворих досягти суттєвого поліпшення результатів, особливо в разі пухлин, чутливих до хіміопрепаратів. У деяких випадках хіміотерапію застосовують як самостійний метод лікування. Побічні ефекти лікування ЗН часто призводять до гострих і хронічних змін та наслідків для здоров'я, наприклад, через вплив на імунну й ендокринну систему, шлунково-кишковий тракт, неврологічне функціонування тощо [1].

Хіміотерапія при злоякісних новоутвореннях передбачає застосування лікарських засобів синтетичного чи природного походження з метою незворотного пошкодження проліферації злоякісних клітин до (неoad'ювантна) або після оперативного втручання (ад'ювантна). Найхарактернішою ознакою протипухлинних препаратів є їх антимітотична дія, з огляду на що їх називають цитостатиками [3; 4; 6].

За всієї відмінності в механізмах дії загальним для ефектів цитостатиків є кінцева спрямованість на припинення поділу пухлинних клітин, що призведе до знищення пухлини. Прийнято вважати, що таке пошкодження реалізується або шляхом прямої взаємодії з ДНК, або через ферменти, відповідальні за синтез і функцію ДНК. Проте такий механізм не забезпечує справжньої вибіркової протипухлинної дії, оскільки впливу піддаються не лише злоякісні, а й проліферувальні клітини нормальних тканин. Цим пояснюється обмеженість можливостей хіміотерапії цитостатиками й створюється основа для низки ускладнень. На сьогодні немає протипухлинного препарату, позбавленого токсичної дії. Є багато класифікацій такої дії на організм хворих, як-от тератогенна, канцерогенна, токсична [4].

Значна кількість протипухлинних препаратів чинить місцевоподразнювальну дію і спричиняє токсичні дерматити, запальні інфільтрати та некрози підшкірної жирової клітковини, флебіти, лімфостаз, тромбофлебіти, флебосклерози, асептичні цистити, серозити, нейропатії, блювоту тощо. Широкою за спектром є системна токсична дія цитостатиків. [4].

До поширених побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування належить периферійна нейропатія, індукована хіміотерапією (далі – ПНІХ), яка розвивається приблизно у 30–40 % хворих на ЗН через нейротоксичне ускладнення [7–9].

Мета та завдання. На основі аналізу літератури описати симптоми та порушення й обґрунтувати причини застосування засобів фізичної тера-

пії в онкохворих у разі периферійної нейропатії, індукованої хіміотерапією.

Методи дослідження. Дослідження передбачало комплексне вивчення та аналіз наукових праць у науково метричних бази даних Scopus, Pub-Med, Google Scholar та ін.

Результати дослідження. За статистикою ПНІХ в середньому має поширеність 68,1 % у перший місяць після хіміотерапії та 30 % через 6 місяців; 58,4 % пацієнтів повідомляють про стійкі симптоми ПНІХ навіть після середнього періоду спостереження 5–6 років [10; 11].

ПНІХ може діяти як обмежувальний фактор під час активної фази лікування, спричиняючи його затримку, що іноді потребує припинення хіміотерапії або зменшення дози хіміопрепаратів, унаслідок чого лікування ЗН не буде таким ефективним (Гевандтер та ін., 2020) [9; 12; 13].

Нейротоксичність може виникнути як після однократного лікування або ж унаслідок кумулятивного впливу нейротоксичних препаратів або ж бути підсилена супутніми факторами [11].

Більшість протипухлинних препаратів пов'язана з відтермінованим погіршенням симптомів протягом кількох місяців після завершення лікування («феномен вибігу») [11; 14].

Периферійна нейропатія (далі – ПН) – це ураження периферійної нервової системи, а саме чутливих, рухових чи вегетативних нервових волокон. ПНІХ може бути тяжким і тривалим побічним ефектом, спричиненим різноманітними хіміотерапевтичними препаратами, які можуть пошкодити сенсорні, рухові чи вегетативні, спинномозкові або черепні нерви [10; 12].

Додатковими симптомами можуть бути втрата слуху та шум у вухах. Якщо не зменшити або не лікувати це, симптоми ПНІХ призводять до функціональних труднощів, що погіршують повсякденну та соціальну активність. Деякі пацієнти відчувають проблеми з рухом, рівновагою та координацією, стають більш схильними до травм і мають більші ризики до падінь [5].

Периферійна нервова система не захищена гематоенцефалічним бар'єром, який захищає центральну нервову систему від ксенобіотиків (типовими прикладами є ліки, наркотики, пестициди, радіонукліди та інші подібні речовини). Основними механізмами, відповідальними за розвиток ПНІХ, є мітохондріальна токсичність й окислювальний стрес, пошкодження ДНК, порушення аксонального транспорту та ремоделювання йонних каналів у периферійних нервах [14]. Цей факт пояснює, чому хіміопрепарати викликають пошкодження периферійних, а не центральних нервів [15].

Залежно від характеру ушкоджених нервових волокон виокремлюють три групи симптомів ПНІХ: сенсорні, моторні й рідше вегетативні. Сенсорні симптоми є більш поширеними та розвиваються першими [14; 16].

Сенсорні симптоми можуть містити оніміння, поколювання, алодінію (спонтанний біль), гіпералгезію (підвищену чутливість), парестезію (відчуття поколювання, лоскоту чи печіння шкіри без подразника), дизестезію (аномальне неприємне відчуття дотику), стріляючий біль, зміну або втрату відчуття вібрації та положення суглоба (пропріорецепцію), що порушує ходу та рівновагу, викликає труднощі при маніпулюванні дрібними предметами (сенсорна атаксія) [17–19].

У важких випадках можлива повна втрата чутливості. Симптоми зазвичай починаються дистально й переміщуються проксимальніше, причому зазвичай спочатку вражаються стопи [9; 19; 20].

Хіміотерапія має тенденцію пошкоджувати клітинні тіла в ганглії дорсального корінця, чим пояснюється переважання сенсорної нейропатії із симетричним розподілом і залежністю від довжини (аксонопатія відмирання) [11].

Сенсорна нейропатія відмирання (dying-back sensory neuropathy) – це прогресувальна дегенерація сенсорних нейронів великих волокон унаслідок накопичення оксаліплатину. Вона відзначається зниженою амплітудою комплексного потенціалу дії сенсорного нерва та сенсорною парестезією, розподіленою за схемою «панчохи та рукавички». Загальноприйнято вважати, що сенсорна нейропатія відмирання (dying-back sensory neuropathy) сприяє порушенню рухів, оскільки сенсорний зворотний зв'язок у руках і ногах є важливим для взаємодії тіла із зовнішнім середовищем. М'язові пропріорецептори, які розподілені по всіх м'язах людського тіла, кодують різні м'язові кінематичні та кінетичні особливості, які мають вирішальне значення для сприйняття кінестезії кінцівок і м'язової сили, координації рухів та керування нашою взаємодією із зовнішнім середовищем. Так, на відміну від сенсорної нейропатії, яка головним чином змінює дистальний сенсорний зворотний зв'язок, дисфункція кодування пропріорецепторів, імовірно, порушує пропріорецепцію як у проксимальному, так і в дистальному суглобах. Раніше генералізовану втрату пропріорецепції асоціювали з нездатністю координувати різноспрямовані та багатосегментні рухи та підтримувати стійкі пози й моторну спроможність людини [21].

Біль і сенсорні проблеми можуть тривати протягом місяців або навіть років після закінчення

хіміотерапії, такий вид болю називають нейропатичним [8]. Відповідно до Міжнародної асоціації вивчення болю (International Association for the Study of Pain, IASP), нейропатичний біль визначається як біль, спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної (периферичної та/або центральної) нервової системи та передбачає втрату сенсорної функції або відчуття, а також підвищену больову чутливість або спонтанний біль [12]. Додатково нейропатичний біль, пов'язаний із ЗН, може бути наслідком прямої інфільтрації первинної пухлини, метастазів або лікування раку, включно з хірургічним втручанням, променевою терапією та хіміотерапією [22].

Моторні симптоми проявляються у вигляді периферійної слабкості, погіршення дрібної та великої (порушення рівноваги та ходи) моторики [9]. Ці проблеми не тільки погіршують якість життя, а й можуть заважати повсякденній діяльності (писання рукою, надсилання текстових повідомлень, застібання гудзиків тощо) й здатності виконувати роботу, яка потребує дрібної моторики (робота перукаря, хірурга, художника, музиканта, машиніста тощо). Типове прогресування ПНІХ зазвичай впливає на кисті та ноги симетрично [17; 23].

Вегетативні симптоми передбачають ортостатичну гіпотензію, дисфункцію моторики шлунково-кишкового тракту й зміну сечовидільної та статевих функцій та ін. [9; 16].

До хіміотерапевтичних препаратів, які чинять нейротоксичну дію на периферійну нервову систему й використовуються як звичайне регулярне лікування найбільш поширених типів ЗН, належать сполуки платини, таксани та алкалоїди барвінку, інгібітори протеасом й епотилони [8; 19; 24].

Згідно з даними С. Парк, А. Четінкая-Фісгін, А. Аргіріу та ін. (2023), протипухлинні препарати на основі платини (особливо оксаліплатин і цисплатин), алкалоїди барвінку (вінкристин і вінбластин), таксани (паклітаксел і доцетаксел) й епотилони головним чином відповідають за шкоду, спричинену периферійній нервовій системі, зокрема сенсорним, руховим і вегетативним нейронам, що призводить до розвитку ПНІХ [19; 25].

Найбільш нейротоксичними хіміотерапевтичними препаратами є сполуки платини, таксани, іксабепілон і талідомід; інші широко використовувані препарати бортезоміб й алкалоїди барвінку менш токсичні, однак також мають побічну нейротоксичність [25].

При використанні бортезомібу клінічними проявами є втрата дистальної чутливості всіх модальностей, включно з пригніченням глибоких

сухожильних рефлексів і зміною пропріоцепції. Симптоми болю здебільшого проявляються до п'ятого циклу лікування. Нейропатичний біль описується головним чином у кінчиках пальців рук і ніг та пов'язаний з дефіцитом усіх трьох типів волокон – первинних аферентних волокон Аβ, Аδ і С. Підвищення порогу різкості чутливості та нижча температура шкіри демонструються в болісних зонах порівняно з неболісними ділянками. Відновлення за таких уражень зазвичай відбувається швидко, але в деяких випадках може тривати до 18 місяців [19; 26].

Три хіміотерапевтичні засоби на основі платини, оксаліплатин, цисплатин і карбоплатин часто використовують для лікування різних типів солідних пухлин. Дрібноклітинне ЗН легенів, ЗН яєчок, яйників, головного мозку, матки та сечового міхура варто лікувати цисплатином і карбоплатином, тоді як поширені колоректальний рак, ЗН стравоходу, шлунку, печінки та підшлункової залози варто лікувати оксаліплатином [27].

При лікуванні препаратами платини спостерігають як гостру, так і хронічну периферійну нейропатію. Так, застосування цисплатину спричиняє в одних пацієнтів симптоми ПНІХ вже після першої доби, тоді як в інших – після 12 циклів терапії [12; 14].

Тяжкість симптомів спричиненої цисплатином периферійної нейропатії та ймовірність її переходу в хронічну форму зростає з вищими кумулятивними дозами й довшим часом впливу цисплатину. За даними статистики, індукована цисплатином периферійна нейропатія розвивається після кумулятивних доз, вищих за 400 мг/м², а при кумулятивній дозі 500–600 мг/м² ПНІХ виникає у 92 % пацієнтів [12; 26].

Цисплатин, діючи на великі нервові волокна, призводить до зменшення відчуття вібрації та пропріорецепції і може спричинити дистальну парестезію, арефлексії та сенсорну атаксію (порушення глибокої чутливості), білатеральний біль у щелепі, порушення рухів, як-от втрата спритності, постуральний дисбаланс і падіння [18; 21]. Цисплатин на додаток до периферійної нейропатії потенційно може викликати ототоксичність, мієлотоксичність і нефротоксичність. За науковими даними периферійна нейропатія, спричинена цисплатином, розвивається залежно від дози та часу. [9; 14]. Нейрофізіологічне відновлення відбувається рідко й ніколи не є повним [26].

Карбоплатин вважається порівняно менш токсичним, оскільки при його застосуванні нейропатія спостерігається в 13–42 % пацієнтів при дозах, що перевищують 1600 мг/м², однак він є також у

переліку препаратів, які провокують ПНІХ. Для препарату типовими є симптоми подібні до реакції на цисплатин: болісна парестезія, утруднення ходи та атаксія [12; 26].

За даними Р. Зайончковської, М. Кокот-Кепської та ін., нейротоксичність оксаліплатину проявляється вже через 30–60 хвилин після інфузії внаслідок тимчасової гіперзбудливості нервів у формі спонтанної болісної дизестезії та має дозозалежний кумулятивний ефект [9].

Терапія оксаліплатином може спричинити також такі побічні ефекти, як мієлотоксичність, ентеральну та периферійну нейропатію [12; 28].

У праці Р. Гупта, А. Бхаскар зазначено, що сенсорна нейропатія з втратою чутливості та дизестезіями в дистальних відділах кінцівок трапляється при загальних дозах, що перевищують 540–850 мг/м. Нейропатія зазвичай починає зникати через 4–6 місяців, а в 40 % пацієнтів – через 6–8 місяців після припинення хіміотерапії. Іноді нейропатія може загостритися в деяких пацієнтів після припинення прийому оксаліплатину (симптом «коастінгу» – втрата чутливості прогресує навіть після припинення хіміотерапії, а симптоми можуть з'явитися вже через 3–6 місяців). Парестезії в дистальних відділах кінцівок, рота та горла є поширеними побічними ефектами, пов'язаними з гострим введенням препарату та індивідуальною реактивністю. Фаринголарингеальна дизестезія може проявлятися як відчуття дисфагії та пов'язана зі спазмами щелеп [12; 26].

У праці Ю. Деуїс, К. Ціммерман, А. Романовський, Л. Поссані та ін. акцентовано, що індукована холодом нейропатія після оксаліплатину є унікальною ознакою ПНІХ та найважливішою відмінністю в клінічній картині між оксаліплатином і цисплатином [29].

Симптоми гострої ПНІХ містять холодові парестезії кистей і стоп, фаринголарингеальні дизестезії, спазми щелепи, фасцикуляції та м'язові судоми [9; 25; 30].

Н. Аттал, Д. Бухассіра та ін. показали, що тривалість болю, спричиненого холодом (і дотиком), про який повідомлялося протягом перших трьох циклів лікування оксаліплатином, була пов'язана зі ступенем хронічної форми ПНІХ, яка виникла в пацієнтів через рік після хіміотерапевтичного лікування [12].

Хронічна форма зазвичай описана як чиста сенсорна, аксональна нейропатія, з класичним поширенням панчіх-рукавичок, спостерігається в 50–70 % пацієнтів, але частота залежить від моменту часу після лікування оксаліплатином та інтенсивності оцінених симптомів [12; 14; 31].

Гостра та хронічна нейротоксичність є суттєвим недоліком хіміотерапії на основі платини. Вона може призвести до подовжених періодів інфузії, зменшення дози хіміопрепаратів, затримки лікування або навіть дотермінового завершення терапії [9].

У роботах Ю. Хан та ін., А. Ареті, та ін., Р. Зайончковської, М. Кокот-Кепської, В. Лепперт та ін. вивчалися механізми нейротоксичності хіміотерапевтичних засобів. Установлено, що хіміопрепарати пошкоджують структурно-функціональні властивості нейронів через імунологічні реакції, нейрозапалення, порушення мікротрубочок, пошкодження мітохондрій унаслідок окислювального стресу, зміну активності йонних каналів, пошкодження ДНК й мієлінової оболонки [9; 30; 32].

Так, нейротоксичність препаратів платини викликана впливом на молекули тубуліну в мікротрубочках і, як наслідок, порушенням функції мікротрубочок і зупинкою мітозу. Препарати платини також перешкоджають реплікації ДНК, спричиняють порушення аксонального транспорту, апоптозу (клітинну смерть) нейронів у спинно-мозкових вузлах та мітохондріальну дисфункцію, спричинену окислювальним стресом [9].

Алкалоїди барвінку, вінкрисдин та вінбластин також відповідальні за розвиток периферійної нейропатії. Периферійна нейропатія, спричинена вінкрисдином, досліджена ще недостатньо, хоча цей препарат широко застосовується для лікування онкологічних захворювань у дітей, як-от гострий лімфобластний лейкоз, саркома, медулобластома та нейробластома, а також для лікування низки пухлин у дорослих [24].

При застосуванні вінкрисдину симптоми ПНІХ можуть проявитися відразу на початку лікування, однак найчастіше розвиваються протягом кількох тижнів й ефект препарату є дозозалежним, кумулятивним, а також залежить від віку пацієнта [33; 34].

У більшості пацієнтів при застосуванні вінкрисдину розвиваються сенсорні симптоми периферійної нейропатії при кумулятивній дозі >12 мг/м². Пік захворюваності спостерігається через 2–3 тижні після введення, а одужання очікується протягом 3 місяців після припинення прийому препарату [26].

Спочатку вінкрисдин спричиняє такі сенсорні симптоми, як оніміння, поколювання, нейропатичний біль у кінцівках. Вінкрисдин асоціюється зі змішаною сенсорною, вегетативною та моторною нейропатією і паралічем черепних нервів [11].

За даними Бартон та ін., у перший рік лікування вінкрисдином найбільше страждають

глибокі сухожилкові рефлексі, особливо гомілковостопного, що прогресує до парестезії, дизестезії та оніміння дистальних відділів кінцівок, постуральної гіпотензії, урогенітальної дисфункції та гіперестезії [26], чутливість до вібрації та м'язова сила. Виокремлюють сенсорні, моторні й вегетативні симптоми периферійної нейропатії, індукованої саме вінкрисдином. Крім того, пацієнти втрачають здатність відчувати легкий дотик, вібрацію, гарячу та холодну температури [35].

У високих дозах алкалоїд спричиняє і рухові розлади у вигляді симетричної дистальної слабкості нижніх кінцівок (аксонопатії) аж до двостороннього опущення зап'ястків чи стоп унаслідок пошкодження нервів, які іннервують м'язи розгиначі кисті та стопи. При цьому порушується хода, виникають судоми, знижуються сухожилкові рефлексі [7; 34].

Вегетативні порушення проявляються у вигляді закріпів та болю в животі (урогенітальна дисфункція) [26].

Нейротоксичність алкалоїду барвінку часто пов'язана з порушенням функції мікротрубочок, що призводить до зупинки мітозу, порушення аксонального транспорту, токсичного впливу на ганглії дорсального корінця та смерті аксонів [9].

На думку низки авторів, механізми розвитку периферійної нейропатії, спричиненої вінкрисдином, передбачають порушення гомеостазу кальцію, активацію імунної системи з наступним нейрозапаленням, ремоделюванням мембран периферійних нейронів і втратою великих мієлінових волокон [36; 37].

Таксани (паклітаксел і доцетаксел) можуть викликати найчастіше сенсорну нейропатію великих і дрібних волокон із порушенням вібраційної чутливості та пропріоцепції, супутньою дистальною парестезією, онімінням, гіпестезією та болем [9; 19].

Однак при застосуванні вищих доз препарату спостерігають і моторні ефекти (дистальна слабкість, м'язові судоми й болі в м'язах) та вегетативну дисфункцію, яка передбачає аритмії та ортостатичну гіпотензію. Серед сенсорних симптомів переважають оніміння, поколювання, механічна алодинія та біль, що розвивається симетрично в пальцях і поширюється на кінцівки; холодова алодинія, втрата больової чутливості тощо. Спостерігається також зміна рефлексів [12; 24; 30; 31].

Порогова доза для розвитку периферійної нейропатії, спричиненої таксанами, близька до стандартних доз, які використовують при хіміотерапії (наприклад, разова доза 250 мг/м² і кумуля-

тивна доза 1000 мг/м² або вище для паклітакселу та 100 мг/м² для доцетакселу) можуть спричинити переважно сенсорну аксонопатію та больову сенсорну дистальну нейропатію [12; 26; 31].

Тому симптоми ПНІХ виникають у 90 % пацієнтів, які отримують лікування таксанами. Однак ці симптоми залишаються легкими, доки кумулятивні дози не перевищать порогові значення, зокрема для паклітакселу 1400 мг/м².

Переважно симптоми периферійної нейропатії, спричиненої таксанами, розвиваються протягом декількох тижнів після початку лікування. Однак ці препарати можуть спричинити й гостру больову нейропатію, що сягає максимуму через три дні після інфузії та характеризується болем, онімінням і поколюванням та може бути попередником розвитку хронічної нейропатії [38].

Таксани є агентами, що стабілізують мікротрубочки, перешкоджають поділу клітин і клітинному транспорту, запобігаючи деполімеризації та призводячи до дистальної сенсорної дегенерації аксонів [9]. Як зазначають у своєму огляді Г. Старובה, І. Веттер (2017), механізми, які спричиняють периферійну нейропатію при лікуванні паклітакселом, передбачають імуноопосередковані процеси, втрату периферійних волокон, демієлінізацію та дегенерацію аксонів, змінений ретроградний та антероградний транспорт, а також мітохондріальну дисфункцію [24].

Прояви ПНІХ залежать не лише від характеру й дози застосованих хіміопрепаратів, а й від низки інших факторів. Зокрема, їх інтенсивність збільшується з віком, тобто в пацієнтів літнього віку виражена більше, ніж у молодих людей [12; 24].

Погіршенню симптомів ПНІХ сприяють також наявні в онкохворих супутні захворювання (попередня нейропатія, погана функція нирок, паранеопластичні антитіла, вірус імунодефіциту людини, дефіцит вітаміну В, дисфункція щитоподібної залози та захворювання периферійних судин) і фактори ризику (куріння) [9]. Пацієнти з наявною невропатією, які отримують високі дози паклітакселу, схильні до моторної та вегетатив-

ної дисфункції. Це також може викликати гостру енцефалопатію, яка може призвести до коми та смерті [26].

Більшість симптомів зберігаються, не піддаються лікуванню і в багатьох випадках є незворотними, переходячи в хронічні стани [10]. На сьогодні лікування ПНІХ все ще досліджується.

Оновлена клінічна практична настанова 2020 року, опублікована Американським товариством клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO), та систематичні огляди від 2023 року підтверджують, що не існує жодного ефективного фармакологічного агента, здатного запобігти ПНІХ [2; 19].

Останні дані показали, що нефармакологічна терапія, як-от фізична терапія (фізичні вправи, акупунктура, пресотерапія, терапія скремблером тощо), приносить потенційну користь та дає змогу зменшити, полегшити або компенсувати наявні симптоми й рухові порушення [18].

Фізична терапія є визнаним і високоефективним варіантом лікування невропатичного болю, тому її потенційне застосування є ефективним для лікування ПНІХ [14].

Висновки. Отже, за даними більшості досліджень, симптоми ПНІХ майже не піддаються лікуванню через значну нейротоксичність хімотерапевтичного лікування. Фізична терапія рекомендована як альтернативний немедикаментозний метод профілактики та зменшення побічної симптоматики й проявів периферійної нейропатії під час та після проведеного лікування. З реабілітаційного та клінічного боків симптоми та важкість периферійної нейропатії об'єктивно оцінюють шляхом проведення клінічних обстежень, а також суб'єктивних вимірювань, як-от опитувальники й шкали.

Однак немає еталонних рекомендацій щодо оцінювання симптомів ПНІХ, які дають змогу об'єктивно продіагностувати та моніторити стан пацієнта під час та після проведеного лікування, що вказує на потребу подальшого наукового дослідження в цьому напрямі.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Sturgeon K.M., Kok D.E., Kleckner I.R., Guertin K.A., McNeil J., Parry T.L., et al. Updated systematic review of the effects of exercise on understudied health outcomes in cancer survivors. *Cancer Medicine*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1002/cam4.6753>
2. D'Souza R.S., Alvarez G.A.M., Dombovy-Johnson M., Eller J., Abd-Elseyed A. Evidence-Based treatment of pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current pain and headache reports*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01107-4>.
3. Онкологія: підручник для студентів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації / За ред. Щепотіна І. Б. Київ : МОРІОН, 2014. 384 с.
4. Онкологія : підручник для студентів вищих медичних закладів III- IV рівнів акредитації. Видання друге / за ред. Білинського Б. Т., Стернюка Ю. М., Шпарика Я. В. Львів : Медицина світу, 1998. 272 с.

5. Tanay M.A.L., Armes J., Moss-Morris R., Rafferty A.M., Robert G. A systematic review of behavioural and exercise interventions for the prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms. *Journal of cancer survivorship*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1007/s11764-021-00997-w>.
6. Sloth M.C.L., Thybo M.L.A., Jensen A.B., Ventzel L., Pedersen M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors. *Ugeskr Laeger*. 2024. Vol. 186, no. 41. P. V05240318. Danish. doi: 10.61409/V05240318. PMID: 39530461.
7. Ганноцька А., Зотов О. Профілактика та лікування периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією (огляд літератури). *РО [інтернет]*. 2024. Т. 6. № 2. С. 31–38. URL: <https://oncology.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/91>.
8. Colvin L. A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Where are we now? *Pain*. 2019. 160, Suppl 1. P. S1-S10. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001540.
9. Zajączkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W., Wrzosek A., Mika J., Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, no. 6. P. 1451. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms20061451>.
10. Papadopoulou M., Stamou M., Bakalidou D., Moschovos C., Zouvelou V., Zis P., et al. Non-pharmacological interventions on pain and quality of life in chemotherapy induced polyneuropathy: systematic review and meta-analysis. *In vivo*. 2023. Vol. 37, no. 1. P. 47–56. URL: <https://doi.org/10.21873/invivo.13053>.
11. Velasco R., Argyriou A.A., Cornblath D.R., Bruna P., Alberti P., Rossi E., et al. CI-PeriNomS Group. Repurposing chemotherapy-induced peripheral neuropathy grading. *Eur. J. Neurol*. 2024. Vol. 31, no 12. P. e16457. doi: 10.1111/ene.16457. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39282967; PMCID: PMC11554987.
12. Maihöfner C., Diel I., Tesch H., Quandt T., Baron R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Supportive care in cancer*. 2021. Vol. 29, no. 8. P. 4223–4238. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06042-x>.
13. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M.R. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014. Vol. 155, no. 12. P. 2461–2470. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>.
14. Desforges A.D., Hebert C.M., Spence A.L., Reid B., Dhaibar H.A., Cruz-Topete D. et al. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2022. Vol. 147. P. 112671. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112671>.
15. Stage T.B., Hu S., Sparreboom A., Kroetz D.L. Role for drug transporters in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clinical and translational science*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1111/cts.12915>.
16. Iżycki D., Niezgoda A.A., Kaźmierczak M., Piorunek T., Iżycka N., Karaszewska B., Nowak-Markwitz E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy – diagnosis, evolution and treatment. *Ginekologia polska*. 2016. Vol. 87, no. 7. P. 516–521. URL: <https://doi.org/10.5603/gp.2016.0036>.
17. Stoller S., Capozza S., Alberti P., Lustberg M., Kleckner I.R. Framework to leverage physical therapists for the assessment and treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN). *Supportive care in cancer*. 2023. Vol. 31, no. 5. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07734-2>.
18. Zhang X., Wang A., Wang M., Li G., Wei Q. Non-pharmacological therapy for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC neurology*. 2023. Vol. 23, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03485-z>.
19. McCrary J.M., Goldstein D., Boyle F., Cox K., Grimison P., Kiernan M.C. et al. Optimal clinical assessment strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review and Delphi survey. *Supportive care in cancer*. 2017. Vol. 25, no. 11. P. 3485–3493. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3772-y>.
20. Yoon S. Y., Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *The korean journal of internal medicine*. 2018. Vol. 33, no. 6. P. 1058–1069. URL: <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.162>.
21. Wang A.B., Housley S.N., Flores A.M., Cope T.C., Perreault E.J. Cancer survivors post-chemotherapy exhibit unique proprioceptive deficits in proximal limbs. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2022. Vol. 19, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01010-w>.
22. Edwards H.L., Mulvey M.R., Bennett M.I. Cancer-Related Neuropathic Pain / Cancers (Basel). 2019. Vol. 11, no. 3. P. 373. DOI: 10.3390/cancers11030373.
23. Mahfouz F.M., Li T., Joda M., Harrison M., Kumar S., Horvath L.G. et al. Upper-limb dysfunction in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Journal of the Neurological Sciences*. 2024. P. 122862. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.122862>.
24. Starobova H., Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017. Vol. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>.
25. Park S.B., Cetinkaya-Fisgin A., Argyriou A.A., Höke A., Cavaletti G., Alberti P. Axonal degeneration in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: clinical and experimental evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2023. P. jnnp-2021-328323. URL: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328323>.
26. Gupta R., Bhaskar A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *BJA education*. 2016. Vol. 16, no. 4. P. 115–119. URL: <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkv044>.
27. Fumagalli G., Monza L., Cavaletti G., Rigolio R., Meregalli C. Neuroinflammatory process involved in different preclinical models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626687>.
28. Gebremedhn E. G., Shortland P. J., Mahns D.A. The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on treatment in the first cycle: a systematic review. *BMC cancer*. 2018. Vol. 18, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4185-0>.
29. Deuis J.R., Zimmermann K., Romanovsky A.A., Possani L.D., Cabot P.J., Lewis R.J., Vetter I. An animal model of oxaliplatin-induced cold allodynia reveals a crucial role for Nav1.6 in peripheral pain pathways. *Pain*. 2013. Vol. 154, no. 9. P. 1749–1757. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.032>.

30. Kleckner I.R., Kamen C., Gewandter J.S., Mohile N.A., Heckler C.E., Culakova E., et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Supportive care in cancer*. 2018. Vol. 26, no. 4. P. 1019–1028. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-4013-0>.
31. Park S.B., Goldstein D., Krishnan A.V., Lin C.S., Friedlander M.L., Cassidy J. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013. Vol. 63, no. 6. P. 419–437. URL: <https://doi.org/10.3322/caac.21204>.
32. Areti A., Yerra V.G., Naidu V., Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox biology*. 2014. Vol. 2. P. 289–295. URL: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.01.006>.
33. Lavoie Smith E.M., Li L., Chiang C., Thomas K., Hutchinson R.J., Wells E.M., et al. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the peripheral nervous system*. 2015. Vol. 20, no. 1. P. 37–46. URL: <https://doi.org/10.1111/jns.12114>.
34. Mora E., Smith E.M., Donohoe C., Hertz D.L. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *American Journal of Cancer Research*. 2016. Vol. 6, no. 11. P. 2416–2430.
35. Barton D.L., Wos E.J., Qin R., Mattar B.I., Green N.B., Lanier K.S. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Supportive care in cancer*. 2011. Vol. 19, no. 6. P. 833–841. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0911-0>.
36. Carozzi V. A., Canta A., Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms?. *Neuroscience letters*. 2015. Vol. 596. P. 90–107. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.014>.
37. Boehmerle W., Huehnchen P., Peruzzaro S., Balkaya M., Endres M. Electrophysiological, behavioral and histological characterization of paclitaxel, cisplatin, vincristine and bortezomib-induced neuropathy in C57Bl/6 mice. *Scientific reports*. 2014. Vol. 4, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/srep06370>.
38. Fernandes R., Mazzarello S., Hutton B., Shorr R., Majeed H., Ibrahim M.F. et al. Taxane acute pain syndrome (TAPS) in patients receiving taxane-based chemotherapy for breast cancer—a systematic review. *Supportive care in cancer*. 2016. Vol. 24, no. 8. P. 3633–3650. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3256-5>.

REFERENCES:

1. Sturgeon, K.M., Kok, D.E., Kleckner, I.R., Guertin, K.A., McNeil, J., Parry, T.L., et al. (2023). Updated systematic review of the effects of exercise on understudied health outcomes in cancer survivors. *Cancer Medicine*. URL: <https://doi.org/10.1002/cam4.6753> [in English].
2. D'Souza, R.S., Alvarez, G.A.M., Dombrovsky-Johnson, M., Eller, J., & Abd-Elseyed, A. (2023). Evidence-Based treatment of pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current pain and headache reports*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01107-4> [in English].
3. Shchepotin, I. B. (Red.). (2014). Onkolohiia: pidruchnyk dlia studentiv vyshchykh navchalnykh zakladiv IV rivnia akredytatsii [Oncology: a textbook for students of higher educational institutions of the IV level of accreditation]. K.: MORION [in Ukrainian].
4. Bilynskyi, B. T., Sterniuk, Yu. M., & Shparyk, Ya. V. (Red.). (1998). Onkolohiia: pidruchnyk dlia studentiv vyshchykh medychnykh zakladiv III-IV rivniv akredytatsii (2-he vyd.) [Oncology: a textbook for students of higher medical institutions of III-IV levels of accreditation. Second edition]. Lviv: Medytsyna svitu [in Ukrainian].
5. Tanay, M.A.L., Armes, J., Moss-Morris, R., Rafferty, A.M., & Robert, G. (2021). A systematic review of behavioural and exercise interventions for the prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms. *Journal of cancer survivorship*. URL: <https://doi.org/10.1007/s11764-021-00997-w> [in English].
6. Sloth, M.C.L., Thybo, M.L.A., Jensen, A.B., Ventzel, L., Pedersen, M. (2024). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors. *Ugeskr Laeger*. Vol. 186, no. 41. P. V05240318. Danish. doi: 10.61409/V05240318. PMID: 39530461 [in English].
7. Hannotska, A., & Zotov, O. (2024). Profilaktyka ta likuvannia peryferychnoi neiropatii, indukovanoi khimioterapiieiu (ohliad literatury) [Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (literature review)]. PO [internet]. 05. Liutyi 2024 [tsyt. za 02, Liutyi 2025], 6(2), 31–38. dostupnyi u: <https://oncology.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/91> [in Ukrainian].
8. Colvin, L. A. (2019). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Where are we now? *Pain*. 160, Suppl 1. P. S1–S10. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001540 [in English].
9. Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J., Wordliczek, J. (2019). Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 20, no. 6. P. 1451. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms20061451> [in English].
10. Papadopoulou, M., Stamou, M., Bakalidou, D., Moschovos, C., Zouvelou, V., & Zis, P., et al. (2023). Non-pharmacological interventions on pain and quality of life in chemotherapy induced polyneuropathy: systematic review and meta-analysis. *In vivo*. Vol. 37, no. 1. P. 47–56. URL: <https://doi.org/10.21873/in vivo.13053> [in English].
11. Velasco, R., Argyriou, A.A., Comblath, D.R., Bruna, P., Alberti, P., & Rossi, E., et al. (2024). CI-PeriNomS Group. Repurposing chemotherapy-induced peripheral neuropathy grading. *Eur. J. Neurol*. Vol. 31, no 12. P. e16457. doi: 10.1111/ene.16457. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39282967; PMCID: PMC11554987 [in English].
12. Maihöfner, C., Diel, I., Tesch, H., Quandt, T., Baron, R. (2021). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Supportive care in cancer*. Vol. 29, no. 8. P. 4223–4238. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06042-x> [in English].
13. Seretny, M., Currie, G.L., Sena, E.S., Ramnarine, S., Grant, R., & MacLeod, M.R. et al. (2014). Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. Vol. 155, no. 12. P. 2461–2470. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020> [in English].
14. Desforges, A.D., Hebert, C.M., Spence, A.L., Reid, B., Dhaibar, H.A., Cruz-Topete, D. et al. (2022). Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update. *Biomedicine & pharmacotherapy*. Vol. 147. P. 112671. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112671> [in English].
15. Stage, T.B., Hu, S., Sparreboom, A., & Kroetz, D.L. (2020). Role for drug transporters in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clinical and translational science*. URL: <https://doi.org/10.1111/cts.12915> [in English].

16. Iżycki, D., Niezgoda, A.A., Kaźmierczak, M., Piorunek, T., Iżycka, N., Karaszewska, B., & Nowak-Markwitz, E. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy – diagnosis, evolution and treatment. *Ginekologia polska*. Vol. 87, no. 7. P. 516–521. URL: <https://doi.org/10.5603/gp.2016.0036> [in English].
17. Stoller, S., Capozza, S., Alberti, P., Lustberg, M., & Kleckner, I.R. (2023). Framework to leverage physical therapists for the assessment and treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN). *Supportive care in cancer*. Vol. 31, no. 5. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07734-2> [in English].
18. Zhang, X., Wang, A., Wang, M., Li, G., & Wei, Q. (2023). Non-pharmacological therapy for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC neurology*. Vol. 23, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03485-z> [in English].
19. McCrary, J.M., Goldstein, D., Boyle, F., Cox, K., Grimison, P., Kiernan, M.C. et al. (2017). Optimal clinical assessment strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review and Delphi survey. *Supportive care in cancer*. Vol. 25, no. 11. P. 3485–3493. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3772-y> [in English].
20. Yoon, S. Y., & Oh, J. (2018). Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *The Korean journal of internal medicine*. Vol. 33, no. 6. P. 1058–1069. URL: <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.162> [in English].
21. Wang, A.B., Housley, S.N., Flores, A.M., Cope, T.C., & Perreault, E.J. (2022). Cancer survivors post-chemotherapy exhibit unique proprioceptive deficits in proximal limbs. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. Vol. 19, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01010-w> [in English].
22. Edwards, H.L., Mulvey, M.R., & Bennett, M.I. (2019). Cancer-Related Neuropathic Pain. *Cancers (Basel)*. Vol. 11, no. 3. P. 373. DOI: 10.3390/cancers11030373 [in English].
23. Mahfouz, F.M., Li, T., Joda, M., Harrison, M., Kumar, S., & Horvath, L.G. et al. (2024). Upper-limb dysfunction in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Journal of the Neurological Sciences*. P. 122862. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.122862> [in English].
24. Starobova, H., & Vetter, I. (2017). Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. Vol. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174> [in English].
25. Park, S.B., Cetinkaya-Fisgin, A., Argyriou, A.A., Höke, A., Cavaletti, G., & Alberti, P. (2023). Axonal degeneration in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: clinical and experimental evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. P. jnnp-2021–328323. URL: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328323> [in English].
26. Gupta, R., & Bhaskar, A. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *BJA education*. Vol. 16, no. 4. P. 115–119. URL: <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkv044> [in English].
27. Fumagalli, G., Monza, L., Cavaletti, G., Rigolio, R., & Meregalli, C. (2021). Neuroinflammatory process involved in different preclinical models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in immunology*. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626687> [in English].
28. Gebremedhn, E. G., Shortland, P. J., & Mahns, D.A. (2018). The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on the first cycle: a systematic review. *BMC cancer*. Vol. 18, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4185-0> [in English].
29. Deuis, J.R., Zimmermann, K., Romanovsky, A.A., Possani, L.D., Cabot, P.J., Lewis, R.J., & Vetter, I. (2013). An animal model of oxaliplatin-induced cold allodynia reveals a crucial role for Nav1.6 in peripheral pain pathways. *Pain*. Vol. 154, no. 9. P. 1749–1757. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.032> [in English].
30. Kleckner, I.R., Kamen, C., Gewandter, J.S., Mohile, N.A., Heckler, C.E., Culakova, E., et al. (2018). Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Supportive care in cancer*. Vol. 26, no. 4. P. 1019–1028. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-4013-0> [in English].
31. Park, S.B., Goldstein, D., Krishnan, A.V., Lin, C.S., Friedlander, M.L., & Cassidy, J. et al. (2013). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA: a cancer journal for clinicians*. Vol. 63, no. 6. P. 419–437. URL: <https://doi.org/10.3322/caac.21204> [in English].
32. Areti, A., Yerra, V.G., Naidu, V., & Kumar, A. (2014). Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox biology*. Vol. 2. P. 289–295. URL: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.01.006> [in English].
33. Lavoie Smith, E.M., Li, L., Chiang, C., Thomas, K., Hutchinson, R.J., & Wells, E.M., et al. (2015). Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the peripheral nervous system*. Vol. 20, no. 1. P. 37–46. URL: <https://doi.org/10.1111/jns.12114> [in English].
34. Mora, E., Smith, E.M., Donohoe, C., & Hertz, D.L. (2016). Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *American Journal of Cancer Research*. Vol. 6, no. 11. P. 2416–2430 [in English].
35. Barton, D.L., Wos, E.J., Qin, R., Mattar, B.I., Green, N.B., & Lanier, K.S. et al. (2011). A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Supportive care in cancer*. Vol. 19, no. 6. P. 833–841. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0911-0> [in English].
36. Carozzi, V.A., Canta, A., Chiorazzi, A. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms?. *Neuroscience letters*. Vol. 596. P. 90–107. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.014> [in English].
37. Boehmerle, W., Huehnchen, P., Peruzzaro, S., Balkaya, M., & Endres, M. (2014). Electrophysiological, behavioral and histological characterization of paclitaxel, cisplatin, vincristine and bortezomib-induced neuropathy in C57Bl/6 mice. *Scientific reports*. Vol. 4, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/srep06370> [in English].
38. Fernandes, R., Mazzarello, S., Hutton, B., Shorr, R., Majeed, H., & Ibrahim, M.F. et al. (2016). axane acute pain syndrome (TAPS) in patients receiving taxane-based chemotherapy for breast cancer—a systematic review. *Supportive care in cancer*. Vol. 24, no. 8. P. 3633–3650. URL: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3256-5> [in English].