

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-74-82>

Существующие проблемы профилактики и лечения химиоиндуцированной периферической нейропатии: мировой опыт и собственные данные

Г.А. Чиж^{1,2}, И.В. Рыков^{1,3}, Д.С. Орлова¹, С.О. Кузин¹, А.Б. Эльмурзаев¹, А.Б. Шишкин¹, В.В. Богомолов¹¹ ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»; Россия, 194017 Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72, лит. А² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2**Контакты:** Иван Владимирович Рыков rykov.ivan@gmail.com

Химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) — осложнение, которое возникает у большинства пациентов при проведении противоопухолевой терапии с применением таксанов и препаратов платины. ХИПН включает в себя широкую палитру клинических проявлений. Наиболее частыми из которых выступают нарушения чувствительности. У части пациентов проявления ХИПН сохраняются даже после завершения химиотерапии. Влияние на качество жизни, высокая распространенность ХИПН среди онкологических пациентов, делает актуальным поиск новых методов медикаментозной коррекции данного осложнения. В данном обзоре обсуждаются существующие проблемы в отношении медикаментозной профилактики и лечения ХИПН. Нами также представлен собственный опыт наблюдения за пациентами с химиоиндуцированной нейропатией. Опираясь на результаты наших наблюдений за пациентами, показано влияние данного осложнения на качество жизни пациентов, выходящее за рамки нарушения периферической сенсорной чувствительности. Это следует учитывать при дальнейшем изучении возможности медикаментозной коррекции данного нежелательного явления.

Ключевые слова: химиотерапия, нейропатия, химиоиндуцированная периферическая нейропатия, таксаны, препараты платины, лечение нейропатии

Для цитирования: Чиж Г.А., Рыков И.В., Орлова Д.С. и соавт. Существующие проблемы профилактики и лечения химиоиндуцированной периферической нейропатии: мировой опыт и собственные данные. Злокачественные опухоли 2024;14(1):74–82. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-74-82>

Existing problems of prevention and treatment of chemo-induced peripheral neuropathy: world experience and own data

G. A. Chizh^{1,2}, I. V. Rykov^{1,3}, D. S. Orlova¹, S. O. Kuzin¹, A. B. Elmurzaev¹, A. B. Shishkin¹, V. V. Bogomolov¹¹ Saint Petersburg Clinical Hospital; lit. A, 72 Toreza Prospekt, Saint Petersburg 194017, Russia;² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya str., Saint Petersburg 194100, Russia;³ V. A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia**Contacts:** Ivan Vladimirovich Rykov rykov.ivan@gmail.com

Chemotherapy-related peripheral neuropathy (CIPN) is a complication which occurs in the most cancer patients receiving taxanes and platinum-based systemic therapy. CIPN includes the wide range of clinical symptoms, and the peripheral sensitive disorders are the most common. Some patients have CIPN-related symptoms persistent after chemotherapy completion. Impact on patient's quality of life and high prevalence among cancer patients make an active search for new ways of CIPN medical correction relevant. We reviewed the existing data on medical prophylaxis and treatment of CIPN and also presented our observation data with CIPN patients. Based on our research results, we showed that the impact of CIPN on a patient's quality of life was spread beyond the peripheral sensitivity disorder. This should be taken into account for further studying of the possible correction of CIPN.

Key words: chemotherapy, neuropathy, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, taxanes, derivatives of platinum, neuropathy treatment

For citation: Chizh G.A., Rykov I.V., Orlova D.S., et al. Existing problems of prevention and treatment of chemo-induced peripheral neuropathy: world experience and own data. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2024;14(1):74–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-74-82>

ВВЕДЕНИЕ

Многие, широко распространенные злокачественные новообразования, такие как рак молочной железы, легкого, толстой кишки, предстательной железы, на разных этапах лечения требуют применения химиотерапевтических препаратов [1–5]. Однако для 30–60% больных химиотерапевтическое лечение сопровождается развитием химиоиндуцированной периферической нейропатии — ХИПН [6,7]. ХИПН — состояние, сопровождающееся повреждением и нарушением функции периферических нервных волокон, при котором реализуется широкая палитра чувствительных, реже — двигательных и вегетативных нарушений [7,10].

Актуальность

- ХИПН — дозолимитирующее осложнение, часто приводящее к редукции доз противоопухолевых препаратов, а в ряде случаев — к перерывам в лечении, что негативно сказывается на результатах терапии [7];
- ХИПН негативно сказывается на качестве жизни пациентов [7,8];
- ХИПН у части больных может сохраняться спустя длительное время после окончания химиотерапевтического лечения [7,9], т. е. иметь стойкий и потенциально необратимый характер.

Цель

Цель данной работы — отразить современные представления о природе и распространенности ХИПН, осветить проблемы, которые мешают внедрению эффективных методов профилактики ХИПН и затрудняют медикаментозную коррекцию данного нежелательного явления химиотерапии. Методами работы выступали:

- анализ данных, посвященных проблеме ХИПН. При поиске соответствующих материалов, мы пользовались базами данных Web of Science, Medline;
- сбор и интерпретация собственных данных, полученных при лечении пациентов в условиях отделения онкологии и паллиативной помощи в СПб КБ РАН.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХИПН В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Согласно существующим данным, с ХИПН различной степени тяжести сталкиваются до 60% больных, получающих химиотерапевтическое лечение [6,7]. Наиболее часто ХИПН встречается при использовании следующих групп лекарственных средств [6–10]:

- препаратов платины (оксалиплатин, карбоплатин, цисплатин);
- таксанов (доцетаксел, паклитаксел, кабазитаксел);

Таблица 1. Факторы риска ХИПН

Table 1. *CIPN risk factors*

Фактор риска	Комментарий	Референс
Возраст старше 55	ОР = 1,08 (1,03–1,13; $p < 0,01$)	[10]
Исходно существующая нейропатия	Наследственные нейропатии (болезнь Шарко–Мари–Тута), ранее перенесенный полиомиелит и другие инфекции ЦНС	[11] [12], [13]
Сахарный диабет, вне зависимости от неврологических осложнений	Мета-анализ 25 исследований. ОР = 1,60, 95% CI = 1,38–1,85, $p < 0,001$	[14]
Количество циклов ХТ	ОР = 1,19 (1,07–1,32; $p < 0,01$) при проведении 6 и более циклов таксанами или платиной	[15]
Генетические полиморфизмы	CEP27 (винкристин) SOX10, BCL2, OPRM1, и TRVP1: ОР = 1,64 раза для каждого из генотипов, ОР = 4,49 раза для пациентов с наличием трех вариантов полиморфизма при терапии таксанами и/или платиносодержащей химиотерапией	[16]
Дефицит витамина D	Частота нейропатии — 19,3% при дефиците против 13,0% без дефицита ОР = 1,62, $p = 0,005$ при лечении таксанами в SWOG 0221. При мультивариантном анализе и учете расы (белая/черная) различия не достигли статистической значимости ($p = 0,056$)	[17]

ОР — отношение рисков; 95% CI — доверительный интервал

- винкаалкалоидов (винбластин, винкристин, винорелбин);
- ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб);
- ингибиторов микротрубочек группы эпитилонов (иксабепилон).

Основная популяция, которая сталкивается с проблемой ХИПН, оказывается чрезвычайно широкой, поскольку включает больных раком молочной железы, легких, толстой кишки, множественной миеломой, раком яичников, шейки и тела матки, раком головы и шеи. Широкая распространенность и высокая доля онкологических пациентов, сталкивающихся в ходе химиотерапии с периферической нейропатией, способствовала изучению механизмов данного осложнения.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска в отношении ХИПН были исследованы во множестве исследований с разным уровнем доказательности. Современные представления о факторах риска ХИПН представлены в таблице 1.

Убедительных доказательств роли иной сопутствующей патологии (кроме сахарного диабета) как факторов риска на сегодняшний день не получено [18]. Роль дефицита витаминов группы В тоже остается весьма противоречивой, однако имеются данные о более тяжелом течении ХИПН при дефиците витамина B12 [19–20].

Клиническая картина ХИПН включает в себя различные варианты нарушений периферической чувствительности, несколько реже — моторные и вегетативные нарушения (рис. 1).

Нарушения чувствительности, как правило, составляют основную часть клинической картины ХИПН и явля-

ются преобладающим проявлением данного осложнения [7]. Большинство пациентов сталкивается с нарушениями чувствительности уже в первый месяц противоопухолевого лечения [21]. Существующие данные свидетельствуют о возрастании риска развития нейропатии по мере увеличения суммарной дозы химиотерапевтических препаратов.

- Только 5–12% пациентов, получающих паклитаксел в суммарной дозе менее 250 мг/м², сталкиваются с нейропатией. В то же время, превышение кумулятивной дозы паклитаксела свыше 250 мг/м² приводит к развитию нейропатии уже у 20–35% больных [22].
- При достижении суммарной дозы оксалиплатина 850 мг/м², нейропатия 2–3 степени (СТС-АЕ) встречается у 12–18% пациентов, а при достижении 1000–1150 мг/м² — у половины пациентов [23];
- В отношении доцетаксела: нейропатия описана при достижении дозы в 100 мг/м², т. е. после проведения двух и более циклов таксансодержащей химиотерапии [24];
- Достижение кумулятивной дозы в 2–6 мг/м² при применении винкристина также приводит к развитию сенсорной нейропатии [24].

ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ХИПН В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ОНКОЛОГИИ, РЕАБИЛИТАЦИИ И ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ КБ РАН

За период с 01.03.2023 по 01.08.2023 выявлен 41 случай возникновения периферической нейропатии среди пациентов, получающих химиотерапию препаратами платины, а также препаратами таксанового ряда. Это



Рисунок 1. Клинические проявления ХИПН

Взято и адаптировано из Maihöfner, C., Diel, I., Tesch, H. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. Support Care Cancer 29, 4223–4238 (2021)

Figure 1. Clinical manifestations of CIPN

Taken and adapted from Maihöfner, C., Diel, I., Tesch, H. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. Support Care Cancer 29, 4223–4238 (2021)

составило более 80% среди всех больных, получавших химиотерапевтическое лечение указанными группами противоопухолевых препаратов в условиях отделения. По причине возникшей ХИПН применение препаратов было приостановлено у 30%, преимущественно среди пациентов, получающих оксалиплатинсодержащую химиотерапию по поводу метастатического опухолевого процесса.

Высокая распространенность данного осложнения среди пациентов, а также частота приостановления противоопухолевой терапии побудили нас изучить особенности клинической картины данного нежелательного явления.

Изучение клинических особенностей ХИПН среди данной группы пациентов осуществлялось с применением ряда валидированных опросников — MDASI, Мичиган и DN4. В ходе наблюдения выявлено несколько клинических особенностей ХИПН и нейротоксичности в целом:

- Среднее число циклов, после которых развивалась ХИПН, составляло 6 циклов (химиотерапия с применением препаратов платины либо таксанов);
- Такие явления, как онемение, покалывание и жжение, встречались у 80% больных;
- Применение опросников MDASI позволило выявить ряд наиболее частых нежелательных явлений, которые сопровождали периферическую нейропатию:

Параметр по MDASI	Пациенты, у которых отмечалось наличие указанного явления при ХИПН, %
Боль	40,0
Слабость	75,0
Нарушение сна	62,5
Чувство подавленности	45,0
Снижение памяти	72,5
Сонливость	62,5

О влиянии ХИПН на общие показатели качества жизни пациентов мы оценивали по результатам опросника MDASI:

Параметр по MDASI	Доля пациентов, отметивших изменение той или иной сферы их жизни, %
Общая активность	65,0
Настроение	65,0
Работа (включая работу по дому)	62,5
Отношения с другими людьми	62,5
Способность ходить	32,5
Способность радоваться жизни	50,0

Безусловно, полученные нами данные носят сугубо наблюдательный характер, а количество пациентов (n = 41) не позволяют говорить о представленности всех

групп пациентов с ХИПН в нашей популяции пациентов. Однако они свидетельствуют о том, что проблема нейротоксичности после ХТ, а также ХИПН в частности носят комплексный характер, а влияние данного осложнения на качество жизни пациентов выходит за рамки нарушения периферической сенсорной чувствительности. Это, на наш взгляд, важно учитывать при дальнейшем изучении возможности медикаментозной коррекции данного нежелательного явления.

ПРОФИЛАКТИКА ХИПН

Понимание актуальности проблемы ХИПН, знание патофизиологии ХИПН побуждало и побуждает многих исследователей заниматься вопросами профилактики данного осложнения. Однако все исследования, которые были посвящены медикаментозной профилактике ХИПН, не смогли продемонстрировать клинически и статистически значимого преимущества исследуемых препаратов в сравнении с плацебо.

Негативные результаты исследований, посвященных медикаментозной профилактике, нашли отражение в зарубежных клинических рекомендациях авторитетных онкологических сообществ по ведению пациентов с ХИПН:

- Американское общество клинической онкологии (ASCO): полученные из исследований данные, посвященные вопросам профилактики нейропатии при химиотерапии подтвердили, что для профилактики ХИПН не рекомендуются никакие средства [25];
- Европейское общество клинической онкологии (ESMO): многие фармакологические средства были изучены на предмет их способности предотвращать невропатию. До сих пор не существует эффективного средства для предотвращения ХИПН, и, следовательно, нельзя дать положительную рекомендацию ни по одному из изученных средств [26].

Существующие исследования оценивали роль отдельных медикаментов, но ни одно из них не смогло продемонстрировать снижение частоты возникновения ХИПН при медикаментозной профилактике. В числе указанных медикаментов можно найти [25,27]:

- антиоксиданты (N-ацетилцистеин, витамин E, альфа-липоевая кислота, глутатион);
- аминокислоты (глутамин, ацетил-N карнитин);
- антидепрессанты (венлафаксин, амитриптилин);
- антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин);
- витамины группы B и D.

Патофизиология ХИПН представляет собой совокупность многокомпонентных и потенциально необратимых биохимических изменений, которые не поддаются вмешательству в виде отдельных фармакологических препаратов, что подтверждается множеством негативных исследований, посвященных профилактике ХИПН [25–27].

ИЗ ЧЕГО ПРОИСТЕКАЮТ НЕУДАЧИ В ПОПЫТКАХ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ПОПЫТКЕ ЛЕЧЕНИЯ ХИПН?

Патофизиология ХИПН

Общим для всех ранее озвученных химиотерапевтических препаратов выступает прямое либо опосредованное повреждение периферических нервов с последующим нарушением их функции. Известно, что химиопрепараты проникают внутрь нейронов с помощью различных, относительно специфических переносчиков, где и реализуют нейротоксический эффект. Примечательно, что в отношении различных химиотерапевтических препаратов описаны весьма сходные патофизиологические особенности ХИПН [26].

1. Нарушения экспрессии ионных каналов

- Например, повышение экспрессии потенциал-зависимых кальциевых каналов Cav 3.2, натриевых каналов,

наблюдающееся при воздействии паклитаксела, продемонстрировано в условиях доклинических экспериментов. Их экспрессия ведет к росту амплитуды кальциевого тока. Неминуемо это приводит к снижению порога возбудимости сенсорных нейронов, что потенциально объясняет явление парестезии и нейропатической боли [27–29].

- В нейронах оксалиплатин инактивирует натриевые каналы, чем компенсаторно заставляет нейроны экспрессировать TPRM и VGKC каналы. Это и лежит в основе таких явлений, как парестезия, холоддовая гиперестезия и нейропатическая боль [27].

2. Повреждение митохондрий и митохондриальная дисфункция

Митохондриальная ДНК выступает мишенью препаратов с алкилирующим действием (производные платины). Алкилирование ДНК приводит к нарушению протекания биоэнергетических процессов в митохондриях, к образованию свободных радикалов, нарушению кальциевого

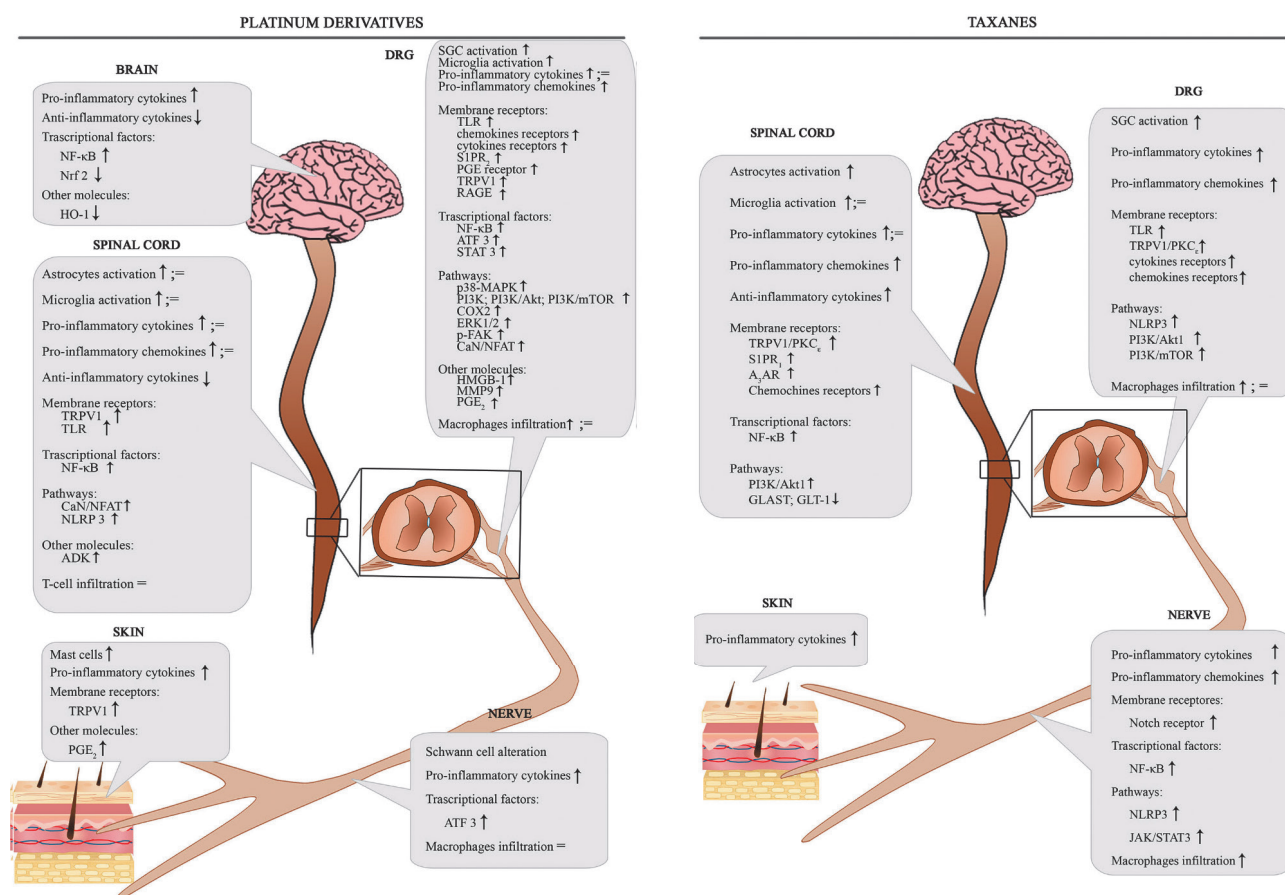


Рисунок 2. Патобиохимическая картина при ХИПН

Взято из Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, Rigolio R, Meregalli C. Front Immunol. 2021

Figure 2. Pathobiochemical picture in CIPN

Taken from Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, Rigolio R, Meregalli C. Front Immunol. 2021

гомеостаза и реализация внутреннего проапоптотического каскада в клетках [30].

3. Нарушения аксонального транспорта в нейронах

Такие нарушения связаны с воздействием на структурную основу аксонального транспорта — микротрубочки. Различные химиотерапевтические агенты — таксаны, винкаалкалоиды — по-разному нарушают процессы динамической структурной реорганизации микротрубочек в клетках, но в одинаковой степени приводят к дезорганизации аксонального транспорта, аксонопатии и аксональной дегенерации [27–30].

4. «Нейровоспаление»

В последние годы все шире обсуждается роль различных элементов иммунной системы в реализации воспалительного повреждения в рамках ХИПН. О роли «нейровоспалительного» элемента в патофизиологии ХИПН свидетельствуют данные доклинических экспериментов, в рамках которых продемонстрированы различные патогистологические и патохимические изменения, свидетельствующие о реализации воспалительных реакций при ХИПН (рис. 2) [31].

СУЩЕСТВУЮЩИЕ ДАННЫЕ В ОТНОШЕНИИ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ХИПН

Ввиду негативных результатов исследований, посвященных профилактике ХИПН, особую важность приобретает вопрос коррекции уже существующей, возникшей в ходе противоопухолевого лечения нейропатии. В настоящее время, в клинической практике используются препараты, в отношении которых существует убежденность о наличии у них нейропротекторного эффекта. К таким препаратам можно отнести следующие:

- тиоктовая кислота;
- карнитин;
- антидепрессанты — амитриптилин;

- антиконвульсанты — габапентин, прегабалин, ламотриджин.

Однако эффективность применения указанных препаратов при ХИПН на сегодняшний день не продемонстрирована. Так, габапентин в исследовании Paul L Mitchell et al. не влиял на тяжесть проявлений сенсорной нейропатии [40]; немногочисленные исследования с участием тиоктовой кислоты демонстрировали противоречивые результаты; в одном же из исследований большая часть пациентов не смогла полностью завершить курс лечения, что также не позволяет рассматривать тиоктовую кислоту как оптимальный вариант медикаментозной коррекции ХИПН [37–39]. В работе Anna-Liisa Kautio et al. амитриптилин также не смог улучшить течение ХИПН [36]. L-карнитин не улучшал течение ХИПН в исследовании Dawn L. Hershman et al. в популяции пациенток, получавших адъювантную химиотерапию по поводу рака молочной железы. Примечательно, что при наблюдении за пациентками сроком 24 и более недель в группе принимавших L-карнитин прослеживалась тенденция к более высокой частоте сохранения нейропатии 3–4 степени [35]. Эффективность прегабалина в коррекции ХИПН только продолжает изучаться [34].

Дулоксетин

Наиболее крупные и убедительные данные о медикаментозной коррекции развившейся ХИПН существуют в отношении дулоксетина в плацебо-контролируемом исследовании с участием 231 пациента с ХИПН, проведенного и опубликованного в 2013 году [32]. В данном исследовании применение дулоксетина в течение пяти недель способствовало снижению выраженности болевого компонента ХИПН: 59% пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с 38% пациентов из группы плацебо, сообщили об уменьшении боли (рис. 3).

Дулоксетин также сравнивали с венлафаксином в другом рандомизированном исследовании [33]. Дулоксетин продемонстрировал преимущество в более

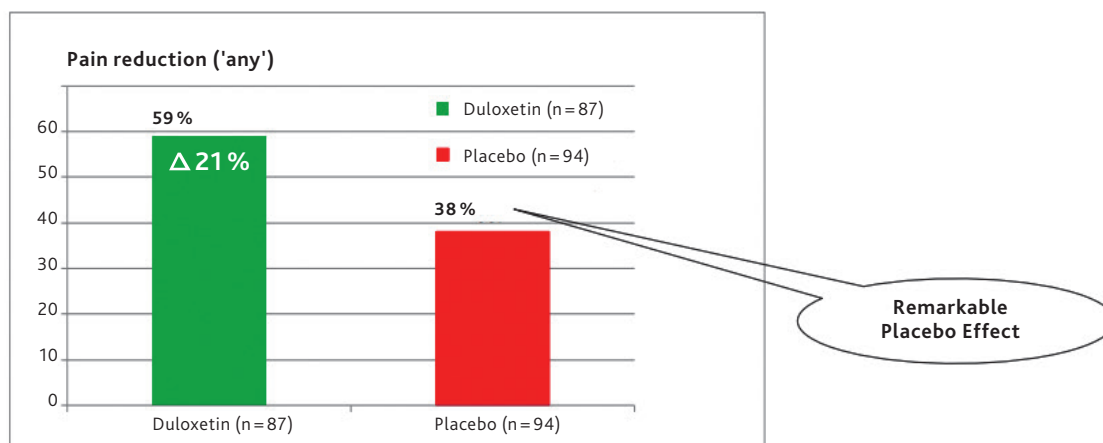


Рисунок 3. Уменьшение боли при приеме дулоксетина в сравнении с плацебо [32].

Figure 3. Pain reduction with duloxetine compared with placebo [32].

выраженном снижении нейропатической боли и моторных нарушений в сравнении с венлафаксином. Результаты данных исследований обусловили включение дулоксетина в рекомендации Европейского общества медицинской онкологии по коррекции нейропатической боли при ХИПН [26]. Но исследования, посвященные изучению эффективности дулоксетина в коррекции других аспектов

сенсорной нейропатии, например, таких, как гипестезия, парестезия, немногочисленны. Описания опыта применения дулоксетина в условиях реальной клинической практики на русском языке и вовсе отсутствуют. Это делает актуальным проведение исследований, которые были бы посвящены оценке эффективности дулоксетина в коррекции различных проявлений ХИПН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. William J.G., Meena S.M., Jame A., et al. NCCN Guidelines insights: breast cancer, version 4.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(6):594–608. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0031>
2. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., et al. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines Version 3.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(4):340–350. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0020>
3. NCCN Guidelines, Version 3.2023. Small Cell Lung Cancer. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462>
4. NCCN Guidelines, Version 2.2023. Colon Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
5. NCCN Guidelines, Version 2.2023. Prostate Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
6. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155(12):2461–2470. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
7. Staff N.P., Grisold A., Grisold W., Windebank A.J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol* 2017;81(6):772–781. <https://doi.org/10.1002/ana.24951>
8. Hausheer F.H., Schilsky R.L., Bain S., et al. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33(1):15–49. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.12.010>
9. Park S.B., Lin C.S., Krishnan A.V., et al. Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility. *Oncologist* 2011;16(5):708–16. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0248>
10. Molassiotis A., Cheng H.L., Leung K.T., et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav* 2019;9(6):e01312. <https://doi.org/10.1002/brb3.1312>
11. Kalfakis N., Panas M., Karadima G., et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies emerging during vincristine treatment. *Neurology* 2002;59(9):1470–1. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000032505.45389.94>
12. Chaudhry V., Chaudhry M., Crawford T.O., et al. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology* 2003;60(2):337–40. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000043691.53710.53>
13. Chauvenet A.R., Shashi V., Selsky C., et al. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of charcot-marie-tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(4):316–20. <https://doi.org/10.1097/00043426-200304000-00010>
14. Gu J., Lu H., Chen C., et al. Diabetes mellitus as a risk factor for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021;29(12):7461–7469. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06321-7>
15. Molassiotis A., Cheng H.L., Leung K.T., et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav* 2019;9(6):e01312. <https://doi.org/10.1002/brb3.1312>
16. McWhinney-Glass S., Winham S.J., Hertz D.L., et al. Cumulative genetic risk predicts platinum/taxane-induced neurotoxicity. *Clin Cancer Res* 2013;19(20):5769–5776. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0774>
17. Jennaro T.S., Fang F., Kidwell K.M., et al. Vitamin D deficiency increases severity of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180(3):707–714. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05584-8>
18. Hershman D.L., Till C., Wright J.D., et al. Comorbidities and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Participants 65 Years or Older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3014–22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.2346>
19. Solomon L.R. Functional vitamin B12 deficiency in advanced malignancy: implications for the management of neuropathy and neuropathic pain. *Support Care Cancer* 2016;24(8):3489–94. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3175-5>
20. EL-Najjar S.E., Naser I.A., AL-Wahidi K.M. Is Functional Vitamin B12 Deficiency a Risk Factor for the Development of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients? *Research Square* 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1667065/v2>
21. Starobova H., Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci* 2017;10:174. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>

22. Lee J.J., Swain S.M. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1633–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.0543>
23. de Gramont A., Figer A., Seymour M., et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2938>
24. Park S.B., Goldstein D., Krishnan A.V., et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63(6):419–37. <https://doi.org/10.3322/caac.21204>. PMID: 2459086
25. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J., et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3325–3348. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>
26. Jordan B., Margulies A., Cardoso F., et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1306–1319. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.003>
27. Avallone A., Bimonte S., Cardone C., et al. Pathophysiology and Therapeutic Perspectives for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. *Anticancer Res* 2022;42(10):4667–4678. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15971>
28. Akin E.J., Alsalam M., Higerd G.P., et al. Paclitaxel increases axonal localization and vesicular trafficking of Nav1.7. *Brain* 2021;144(6):1727–1737. <https://doi.org/10.1093/brain/awab113>
29. Krukowski K., Ma J., Golonzhka O., et al. HDAC6 inhibition effectively reverses chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2017;158(6):1126–1137. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000893>
30. Zheng H., Xiao W.H., Bennett G.J. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol* 2011;232(2):154–61. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.08.016>
31. Fumagalli G., Monza L., Cavaletti G., et al. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol* 2021;11:626687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626687>
32. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813>
33. Farshchian N., Alavi A., Heydarheydari S., et al. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82:787–793. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3664-y>
34. Matsuoka H., Clark K., Fazekas B., et al. Phase III, international, multicentre, double-blind, dose increment, parallel-arm, randomised controlled trial of duloxetine versus pregabalin for opioid-unresponsive neuropathic cancer pain: a JORTC-PAL16 trial protocol. *BMJ Open* 2022;12(2):e050182. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050182>
35. Hershman D.L., Unger J.M., Crew K.D., et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2627–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.8738>
36. Kautio A.L., Haanpää M., Saarto T., Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(1):31–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.02.043>
37. Gedlicka C., Scheithauer W., Schüll B., Kornek G.V. Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3359–61. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.99.502>
38. Guo Y., Jones D., Palmer J.L., et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2014;22(5):1223–31. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2075-1>
39. Dinicola S., Fuso A., Cucina A., et al. Natural products - alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine - in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(14):4739–4754. https://doi.org/10.26355/eurrev_201807_15534. 2018
40. Mitchell P.L., Goldstein D., Michael M., et al. Addition of gabapentin to a modified FOLFOX regimen does not reduce oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6(2):146–51. <https://doi.org/10.3816/CCC.2006.n.032>

Вклад авторов

Г.А. Чиж: обзор публикаций по теме статьи, набор пациентов;
И.В. Рыков: научное руководство, планирование и идея исследования, формирование групп пациентов;
Д.С. Орлова: ведение базы данных и заполнение опросник MDASI;
С.О. Кузин: набор и ведение пациентов;

А.Б. Эльмурзаев: набор и ведение пациентов;
А.Б. Шишкин: неврологический осмотр, оценка нейропатии, лечение нейропатии;
В.В. Богомолов: неврологический осмотр, оценка нейропатии, лечение нейропатии.

ORCID авторов

Чиж Григорий Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0002-4979-3246>
Рыков Иван Владимирович
<https://orcid.org/0000-0002-8250-8144>
Кузин Сергей Олегович
<https://orcid.org/0000-0002-0524-6582>
Эльмурзаев Алим Баширович
<https://orcid.org/0009-0005-0568-4098>
Шишкин Александр Борисович
<https://orcid.org/0000-0003-3456-6531>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 22.08.2023,
прошла рецензирование 23.09.2023,
принята в печать 23.09.2023

Authors' contribution

G.A. Chizh: review of publications on the subject of the article, patient recruitment;
I.V. Rykov: scientific guidance, study plan and concept, grouping of patients;
D.S. Orlova: maintaining a database and completing the MDASI questionnaire;
S.O. Kuzin: patient recruitment and management;

A.B. Elmurzaev: patient recruitment and management;
A.B. Shishkin: neurological examination, assessment of neuropathy, treatment of neuropathy;
V.V. Bogomolov: neurological examination, assessment of neuropathy, treatment of neuropathy.

ORCID of authors

Chizh Grigorii Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0002-4979-3246>
Rykov Ivan Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-8250-8144>
Kuzin Sergei Olegovich
<https://orcid.org/0000-0002-0524-6582>
Elmurzaev Alim Bashirovich
<https://orcid.org/0009-0005-0568-4098>
Shishkin Aleksandr Borisovich
<https://orcid.org/0000-0003-3456-6531>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.