

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-10-21



Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы)

О.А. Тихонова¹, Д.С. Дружинин², А.М. Тынтерова¹, И.В. Реверчук¹

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»; Россия, 236016 Калининград, ул. Александра Невского, 14;

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Контакты: Ольга Алексеевна Тихонова offelia78@mail.ru

Обзор посвящен химиоиндуцированной полинейропатии – частому нежелательному явлению терапии злокачественных новообразований, которое снижает качество жизни пациентов и может приводить к изменению тактики ведения: модификации дозы, отсрочке введения препарата и даже полному прекращению лечения, что ставит под угрозу жизнь пациента. В основе химиоиндуцированного повреждающего действия периферических нервов лежат разные механизмы в зависимости от вида цитотоксического агента. Наиболее нейротоксичными являются препараты платины, таксаны, алкалоиды барвинка, бортезомиб и талидомид. В результате нейротоксического воздействия возникает повреждение тонких и толстых волокон периферических нервов. Однако до сих пор остается загадкой, почему у одного пациента развиваются проявления нейротоксичности, а у другого – нет. Перед современным медицинским сообществом по-прежнему остро стоит вопрос изучения механизмов развития, факторов риска, а также поиска биомаркеров и разработки методов профилактики, лечения химиоиндуцированной полинейропатии. Обобщены результаты исследований по механизму возникновения, клинике, диагностике, профилактике и лечению химиоиндуцированных полинейропатий.

Ключевые слова: химиотерапия, нейротоксичность, химиоиндуцированная полинейропатия, механизм действия, биомаркеры

Для цитирования: Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Тынтерова А.М., Реверчук И.В. Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):10–21. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-10-21

Current understanding of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (literature review)

O.A. Tikhonova¹, D.S. Druzhinin², A.M. Tynterova¹, I.V. Reverchuk¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Aleksandra Nevskogo St., Kaliningrad 236016, Russia;

²Yaroslavl State Medical University; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

Contacts: Olga Alekseevna Tikhonova offelia78@mail.ru

This review focuses on chemotherapy-induced polyneuropathy, which is a fairly common side effect and affects not only the quality of life of patients with malignancies, but can also lead to a change in patient management tactics, namely dose modification, delay of drug administration to complete cessation of treatment, which threatens the life of the patient. chemotherapy-induced polyneuropathy is based on different mechanisms of damaging effects depending on the type of cytotoxic agent. The most neurotoxic drugs are platinum drugs, taxanes, periwinkle alkaloids, bortezomib, and thalidomide. As a result of neurotoxic effects, damage occurs to thin and thick fibers of peripheral nerves. However, it is still a mystery why one patient develops manifestations of neurotoxicity and another does not. Therefore, the modern medical community is faced with the urgent question of further study of the mechanisms of development, risk factors, as well as the search for biomarkers and the development of prevention and treatment of chemotherapy-induced polyneuropathy. The results of studies on the mechanism of onset, clinic, diagnosis, prevention and treatment of chemotherapy-induced polyneuropathies are summarized.

Keywords: chemotherapy, neurotoxicity, chemotherapy-induced polyneuropathy, mechanism of action, biomarkers

For citation: Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Tynterova A.M., Reverchuk I.V. Current understanding of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (literature review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):10–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-10-21

Введение

Химиотерапия – один из современных высокотехнологических методов лечения злокачественных новообразований (ЗНО) посредством введения противоопухолевых (антинеопластических) химиотерапевтических агентов. Периферическая нейропатия, вызванная химиотерапией, или химиоиндуцированная полинейропатия (ХИПН), представляет собой одно из наиболее распространенных неврологических осложнений противоопухолевой терапии у онкологических больных. Поскольку эффективная противоопухолевая терапия увеличивает продолжительность жизни пациентов со ЗНО, ожидается, что к 2030 г. число выживших после рака увеличится до 22,1 млн человек [1]. Учитывая прогнозируемые данные, возрастет и частота ХИПН, развитие которой зависит от дозы, типа препарата и может прогрессировать как в процессе лечения, так и после. А. Molassiotis и соавт. подчеркивают важность влияния длительности химиотерапии на появление осложнений, а не кумулятивной дозы как прогностического фактора [2]. Согласно последним наблюдениям, распространенность ХИПН зависит от разновидности химического агента; так, при применении препаратов платины (оксалиплатин, карбоплатин, цисплатин) ХИПН регистрируется в 70–100 % случаев, при применении таксанов (доцетаксел, паклитаксел) – в 11–87 % случаев, при применении талидомида и его аналогов – в 20–60 % случаев, при применении иксабепилона – в 60–65 % случаев [3]. Назначение в большинстве случаев комбинированной терапии ЗНО затрудняет отслеживание нейротоксичности отдельных препаратов и увеличивает риск развития ХИПН. Отсроченное развитие осложнений через 3–6 мес после применения препаратов связывают с феноменом «наката», или «движения по инерции» [4]. Распространенность ХИПН в мире изучена недостаточно. В 2014 г. была предпринята попытка оценки распространенности ХИПН по результатам метаанализа, включившего 4179 пациентов из 31 исследования, и частота развития ХИПН составила 68,1 % в течение 1-го месяца химиотерапевтического лечения, 60,0 % через 3 мес и 30,0 % через 6 мес [5].

Целью данного обзора явились обобщение и группировка современных представлений о ХИПН по результатам поиска в базе данных PubMed. Всего проанализированы 62 публикации по ключевым словам “chemotherapy-induced polyneuropathy”, среди которых 12 обзоров, 3 систематических обзора, 1 метаанализ, 9 клинических случаев.

Факторы риска развития химиоиндуцированной полинейропатии

В литературе рассматриваются следующие множественные факторы, способствующие развитию ХИПН: возраст пациентов старше 65 лет, табакокурение, прием алкоголя, снижение клиренса креатинина, сопутствующие болезни, способные самостоятельно вызывать полинейропатию (сахарный диабет, гипотиреоз, метаболические, системные и инфекционные заболевания, наследственные полинейропатии и др.), а также предшествующее нейротоксическое химиотерапевтическое лечение, наличие паранеопластических антител, дефицит витаминов и прием лекарственных препаратов [6–9]. В исследовании А. Shah и соавт. в 2018 г. не были выявлены статистически значимые факторы риска развития ХИПН, такие как возраст и сахарный диабет [10].

За последние 2 десятилетия предприняты попытки обнаружения наследственных факторов риска развития ХИПН. Большинство обнаруженных мутаций являются фармакогеномными по своей природе, поскольку влияют на поглощение и утилизацию различных цитотоксических препаратов. Исследования показали, что полиморфизмы *ERCC1* и *GSTP1* приводят к более высокой восприимчивости пациентов к оксалиплатину, что увеличивает частоту развития ХИПН [11]. Также пациенты с дефектными вариантами *CYP3A4* имели более тяжелую нейропатию на фоне лечения паклитакселом, что приводило к отмене химиотерапии [12]. Обнаруженная и описанная мутация в гене *EGR2*, которая также ассоциирована с аксональной наследственной моторной и сенсорной нейропатией с поздним началом, и мутация в гене *CEP72*, кодирующем белок, участвующий в формировании микротрубочек, приводили к повышению чувствительности пациентов к винкристину [13]. В 2022 г. был представлен систематический обзор с включением 42 исследований и 19 431 участника, которые получали таксаны при раке молочной железы [14]. В обзоре были оценены все ранее известные мутации, ассоциированные с таксан-индуцированной полинейропатией. Статистически значимые мутации были выявлены в 4 генах: *CYP3A4*, *EPHA5*, *GSTP1* и *SLCO1B1* [14]. Несмотря на многочисленные попытки идентификации новых мутаций, ассоциированных с риском развития ХИПН, остается большое число нерешенных вопросов, связанных с идентификацией ХИПН [15].

Механизмы нейротоксического действия

Основной механизм действия антинеопластических препаратов — влияние на фазы клеточного цикла быстро

делящихся клеток (кожа, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, костный мозг, и пр.) (см. таблицу). Хотя клетки нервной системы к ним не относятся,

Механизмы действия химиотерапевтических препаратов и симптомы развития нейропатии

Mechanisms of action of chemotherapy drugs and symptoms of neuropathy

Группа Group	Препарат The drug	Точка воздействия Point of impact	Механизм действия Mechanism of action	Симптомы нейропатии Symptoms of neuropathy
Платина Platinum	Цисплатин (более нейротоксичен), оксалиплатин, карбоплатин (менее нейротоксичен) Cisplatin (more neurotoxic), oxyplatin, carboplatin (less neurotoxic)	ДНК нейрона Neuronal DNA	Подавление репликации и транскрипции. Повреждение ДНК путем создания меж- и внутрицепочечных сшивков Replication and transcription suppression. Damage to DNA by creating inter/intra-chain cross-links	Преимущественно сенсорная нейропатия Predominantly sensory neuropathy
		Митохондриальная ДНК Mitochondrial DNA	Подавление репликации и транскрипции. Повышение уровня активных форм кислорода и возникновение окислительного стресса Replication and transcriptional suppression. Increase of reactive oxygen species and occurrence of oxidative stress	
		Гомеостаз Ca ²⁺ Homeostasis of Ca ²⁺	Повышение внутриклеточной концентрации Ca ²⁺ приводит к активации кальпаина. Изменение возбудимости мембран, экспрессия генов и высвобождение нейромедиаторов An increase in intracellular Ca ²⁺ concentration leads to calpain activation. Changes in membrane excitability, gene expression, and neurotransmitter release	
		Активация микроглии и астроцитов Microglia and astrocyte activation	Повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и TNF-α, и хемокина CCL3. Усиление сенсibilизации ноцицепторов и периферических нейронов Increased levels of proinflammatory cytokines, such as IL-1β, IL-6 and TNF-α, and the chemokine CCL3. Increased sensitization of nociceptors and peripheral neurons	
		Toll-подобный рецептор 4 макрофагов Toll-like receptor 4 macrophages	Активация провоспалительных каскадов и развитие нейровоспаления Activation of proinflammatory cascades and development of neuroinflammation	Сенсомоторная нейропатия Sensomotor neuropathy
		Инфильтрация макрофагами аксонов и дорсального ганглия Infiltration of axons and dorsal ganglion by macrophages	Повышение активности матриксной металлопептидазы 9-2 (протеолитический фермент, участвующий в нейровоспалении и хронической боли) Increasing activity of matrix metalloproteinase 9-2 (proteolytic enzyme involved in neuroinflammation and chronic pain)	Болевая нейропатия Painful neuropathy
		TRP-каналы TRP channels	Изменение pH приводит к повышению чувствительности канала Changing the pH leads to an increase in the sensitivity of the channel	Острая холодовая аллодиния Acute cold allodynia
		Потенциалзависимые калиевые каналы двигательного нейрона, верхнечелюстная ветка тройничного нерва Voltage-gated potassium channels motor neuron, maxillary branch of the trigeminal nerve	Повышенная возбудимость нервов, длительная деполяризация Increased excitability of nerves, prolonged depolarization	Нейромиотония, холодовая орофациальная аллодиния Neuromyotonia, cold orofacial allodynia

Продолжение таблицы
Continuation of table

Группа Group	Препарат The drug	Точка воздействия Point of impact	Механизм действия Mechanism of action	Симптомы нейропатии Symptoms of neuropathy
Платина Platinum	Оксалиплатин Oxaliplatin	Потенциалзависимые натриевые каналы в нейроне и аксоне Voltage-gated sodium channels in the neuron and axon	Снижает мембранный потенциал покоя нервных волокон Reduces the resting membrane potential of nerve fibres	Холодовая гипералгезия Cold hyperalgesia
Таксаны Taxanes	Паклитаксел (таксол) более нейротоксичен, доцетаксел (таксотер) менее нейротоксичен Paclitaxel (taxol) is more neurotoxic, docetaxel (taxotere) is less neurotoxic	Микротрубочки Microtubules	Действие на β -тубулин приводит к образованию массивов субъединиц микротрубочек. Формирование митотического веретена останавливается Action on β -tubulin leads to the formation of microtubule subunit arrays. The formation of the mitotic spindle stops	Сенсорная нейропатия Sensory neuropathy
		Мембрана митохондрий Mitochondrial membrane	Повышение уровня активных форм кислорода и возникновение окислительного стресса Increase of reactive oxygen species and occurrence of oxidative stress	
		Активация микроглии и астроцитов Activation of microglia and astrocytes	Тот же The same	Холодовая и механическая гиперчувствительность Cold and mechanical hypersensitivity
		Увеличение числа макрофагов в дорсальном ганглии и периферических нервах Increased macrophages in dorsal ganglion and peripheral nerves	Нейровоспаление Neuroinflammation	Сенсомоторная нейропатия Sensomotor neuropathy
		Повышение экспрессии потенциалзависимых кальциевых каналов, натриевых каналов Increased expression of voltage-gated potassium channels, voltage-gated sodium channels	Снижает порог возбудимости дорсального ганглия Reduces the excitability threshold of the dorsal ganglion	Механическая гиперчувствительность Mechanical hypersensitivity
		Toll-подобный рецептор 4 макрофагов Toll-like receptor 4 macrophages	Тот же The same	Сенсорная нейропатия Sensory neuropathy
Алкалоиды барвинка Vinca alkaloids	Винкрестин, винбластин, винорелбин Vincristine, vinblastine, vinorelbine	Микротрубочки Microtubules	Блокирует полимеризацию тубулина и сборку микротрубочек, митоз прекращается It blocks tubulin polymerization and microtubule assembly, and mitosis stops	Сенсорная, сенсомоторная, вегетативная нейропатия Sensory, sensorimotor, autonomic neuropathy

Окончание таблицы

End of table

Группа Group	Препарат The drug	Точка воздействия Point of impact	Механизм действия Mechanism of action	Симптомы ней- ропатии Symptoms of neuropathy
Алкалоиды барвинка Vinca alkaloids	Винкристин, винбластин, винорелбин Vincristine, vinblastine, vinorelbine	Митохондрии Mitochondria	Нарушения цепи переноса электронов, потеря энергии Disturbances in the electron transfer circuit, loss of energy	Сенсорная, сенсомоторная нейропатия Sensory, sensorimotor neuropathy
		Активация лейко- цитов и микроглии Activation of leukocytes and microglia	Активация провоспалительных каскадов и развитие нейровоспаления Activation of proinflammatory cascades and development of neuroinflammation	Сенсорная, сенсомоторная нейропатия Sensory, sensorimotor neuropathy
Ингибито- ры протеа- сом Proteasome inhibitors	Бортезомиб Bortezomib	Протеасома 26S 26S proteasome	Ингибирует ее действие, тормозит протеолиз Inhibits its action, inhibits proteolysis	Сенсорная, сенсомоторная, вегетативная нейропатия Sensory, sensorimotor, autonomic neuropathy
		Изменения в са- теллитных клетках дорсального ганглия, что приводит к иммуноопосредо- ванной демиелинизи- рующей нейропатии Changes in dorsal ganglion satellite cells leading to immune- mediated demyelinating neuropathy	Активация субстанции P и кальцитонин-ген- родственного пептида (CGRP), интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и интерлейкин 1 β Activation of substance P and calcitonin gene related peptide (CGRP), interleukin 6, tumor necrosis factor α , transforming growth factor $\beta 1$ and interleukin 1 β	Иммуноопосре- дованная демие- линизирующая полинейропатия Immune-mediated demyelinating polyneuropathy
		Митохондрии Mitochondria	Тот же The same	Преимущест- венно сенсорная нейропатия Predominantly sensory neuropathy
		Сателлитные гли- альные клетки Satellite glial cells	Тот же The same	
Иммуно- модули- рующие препараты Immuno- modulatory drugs	Талидомид Thalidomide	Ингибирует фактор роста фибробла- стов, фактор роста эндотелия сосудов, ядерный фактор κB и фактор некроза опухоли α Inhibits fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, nuclear factor κB and tumor necrosis factor α	Нарушение регуляции нейротрофинов Impaired regulation of neurotrophins	Сенсорная, сенсомоторная нейропатия Sensory, sensorimotor neuropathy
		Ингибирует фактор роста эндотелия сосу- дов, ядерный фактор Inhibits vascular endothelial growth factor	Антиангиогенный механизм вызывает вторичную гипоксию и ишемию нервных волокон Anti-angiogenic mechanism causes secondary hypoxia and ischemia of nerve fibers	
		Высвобождение внутриклеточного кальция Intracellular calcium release	Активация кальпаина Activation of calpain	

наиболее восприимчивыми участками периферической нервной системы являются клетки спинномозгового ганглия (I чувствительный нейрон), который менее всего защищен гематоневральным барьером и более уязвим для нейротоксического повреждения. Также особенность строения фенестрированных капилляров дорсального ганглия (ДГ) обеспечивает лучшее проникновение лекарственных средств в межклеточное пространство чувствительных нейронов, что объясняет преобладание сенсорных жалоб. Следовательно, нейротоксичность возникает не только в результате прямого воздействия на тело клетки, но и опосредованно, вследствие повреждения глии, воспаления и других механизмов, которые определяют многообразие клинических проявлений ХИПН [12]. Все известные патофизиологические механизмы в конечном итоге приводят к дегенерации аксона и гибели нейрона [6].

Производные платины представляют собой одно из наиболее эффективных средств лечения солидных опухолей, включая опухоли желудочно-кишечного тракта, мелкоклеточный рак легких, рак яичек, яичников, головного мозга и мочевого пузыря. В настоящее время широко используются 3 представителя данной группы: цисплатин, карбоплатин (в основном при лечении рака легких, молочной железы и яичников) и оксалиплатин (в основном при лечении колоректального рака и опухолей, устойчивых к цисплатину) [16]. Периферическая нейропатия инициируется за счет накопления метаболитов платины в ДГ, что приводит к дистальному нарушению чувствительности. Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс были отмечены как ключевые звенья в патофизиологии нейропатии, индуцированной платиной. Также препарат действует на репликацию и транскрипцию ДНК, в том числе митохондриальной (мДНК), что приводит к апоптозу клетки [17, 18]. Препараты платины связываются с мДНК и образуют аддукты мДНК, нарушая физиологическую репликацию и транскрипцию мДНК, что приводит к синтезу аномальных белков и нарушению дыхательной цепи в митохондриях. Нарушение функции митохондрий приводит к увеличению продукции активных форм кислорода и окислительному стрессу. Целостность митохондрий и эндоплазматического ретикулаума как внутриклеточных хранилищ ионов кальция имеет решающее значение для их гомеостаза, поскольку изменения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} могут влиять на возбудимость мембран, высвобождение нейромедиаторов и экспрессию генов нейрональных и глиальных клеток. Внутриклеточная концентрация кальция увеличивается с последующим изменением возбудимости нейронов и активацией кальпаина, приводящих к дегенерации аксона [19, 20].

Препараты платины оказывают влияние на функцию и экспрессию ионных каналов. Каналы транзиторного рецепторного потенциала (transient receptor potential, TRP), участвующего в обнаружении

термических, механических и химических раздражителей (каналы TRP анкирин-1 (TRPA1), TRP ваниллоид-1 (TRPV1) и TRP меластатин-8 (TRPM8)), экспрессируются в ДГ, вызывая сенсibilизацию к холоду. Особенно оксалиплатин в экспериментах на животных изменял экспрессию и функцию данных каналов, что приводило к острой и хронической холодовой аллодинии и гипералгезии. Однако точный вклад TRP в это состояние остается неизвестным [21]. Кроме непосредственного влияния на нейроны ДГ, препараты платины дополнительно активируют иммуноподобные глиальные клетки, такие как периганглионарные сателлитные глиальные клетки, в результате чего повышаются уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли TNF- α , и хемокина CCL3, при этом усиливается сенсibilизация ноцицепторов и периферических нейронов [22, 23]. Однако P.G. Makker и соавт. не наблюдали активации глии и изменения экспрессии цито- и хемокинов после лечения оксалиплатином [24]. Интересно, что исследования *in vitro* продемонстрировали, что не микроглия, а именно астроциты спинного мозга активируются после химиотерапии, с последующим развитием нейровоспаления [25].

Таксаны. Основными представителями являются паклитаксел (таксол) и доцетаксел (таксотер), чаще используются в лечении рака яичников. Ведущим механизмом действия препаратов класса таксанов является нарушение функции микротрубочек. Во время каждого деления клетки происходит формирование митотического веретена из микротрубочек. Таксаны тропны к β -тубулину микротрубочек, что приводит к образованию массивов субъединиц микротрубочек в аксоне и клетке, соответственно нарушается формирование митотического веретена и способность клетки делиться, а также антеградный и ретроградный аксональный транспорт. В результате этого повышается проницаемость мембраны к ионам, снижается потенциал покоя, и все это приводит к спонтанной деполяризации. Данными изменениями объясняются ранние положительные сенсорные симптомы (гиперестезия, парестезия, аллодиния и др.) [26]. Как и в случае с платиной, индуцируемая таксанами патология митохондрий вызывает отток кальция из них и эндоплазматического ретикулаума, приводя к апоптозу. Недавние исследования показали, что митохондрии моторных и сенсорных волокон имеют различную тропность к лекарственным препаратам. Обнаружено, что митохондрии сенсорных аксонов более чувствительны к паклитакселу по сравнению с митохондриями в моторных аксонах, что обеспечивает потенциальную гипотезу селективности этого волокна [27]. В исследовании C. Loprinzi и соавт. определено, что «синдром острой боли при паклитакселе» связан с сенсibilизацией ноцицепторов и их волокон провоспалительными цитокинами (IL-6, IL-8, IL1 β , TNF- α) до развития нейропатии [28].

Алкалоиды барвинка. Винкристин, винбластин, винорелбин и виндезин являются хорошо изученными препаратами, обычно назначаемыми при лечении различных опухолей, таких как лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, рак яичка и немелкоклеточный рак легких. По аналогии с таксанами алкалоиды барвинка связываются с тубулином, блокируя его полимеризацию и сборку микротрубочек, нарушая аксональный транспорт [29]. Также описан механизм изменения активности ионных каналов, приводящий к повышению возбудимости нейронов [30] и активации иммунных клеток с высвобождением провоспалительных цитокинов, приводящих к нейровоспалению [31].

Бортезомиб представляет собой N-защищенный дипептид, содержащий борную кислоту вместо карбоновой. Это противораковый препарат для лечения множественной миеломы и лимфомы в качестве терапии 1-й линии. Вместе с карфилзомибом бортезомиб является обратимым ингибитором протеасом благодаря атому бора, который связывается с участком протеасомы 26S, катализирующей расщепление основных белков жизненного цикла клетки. Нейротоксичность бортезомиба связана со способностью увеличивать метаболизм сфинголипидов: церамида, сфингозин-1-фосфата (sphingosine-1 phosphate, S1P-1) и дигидросфингозин-1-фосфата (dihydrosphingosine-1-phosphate, DH-1), которые обладают сильным воспалительным и ноцицептивным действием, вызывая повышение уровня провоспалительных цитокинов: TNF и IL-1 β [32]. Астроциты экспрессируют гораздо более высокие уровни S1PR1, чем микроглия и нейроны. Метаболизм сфинголипидов в центральной нервной системе может запускаться периферическим воспалительным процессом, таким образом, нейроны дорзального ганглия находятся в состоянии хронической гиперчувствительности [33]. Благодаря своему цитотоксическому механизму действия бортезомиб активирует митохондриальный путь апоптоза, нарушая регуляцию митохондриально-опосредованного гомеостаза ионов кальция [34].

Талидомид является синтетическим производным глутаминовой кислоты, используется для лечения множественной миеломы. Хотя до сих пор его механизм действия недостаточно изучен, известно, что он селективно подавляет продукцию фактора некроза опухолей и оказывает антиангиогенное действие. Нейротоксичность развивается за счет ингибирования основного фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor, β -FGF) и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), при этом вызывая вторичную ишемию и гипоксию нервных волокон [35].

Клинические симптомы

Химиоиндуцированная полинейропатия, зависящая от длины нервного волокна. Сенсорные симптомы преобладают над двигательными нарушениями вплоть до сенсорной атаксии и развития нейропатического

болевого синдрома [19]. Болевой синдром чаще наблюдается при применении оксалиплатина или паклитаксела [26, 36]. Клинические признаки сенсорной ХИПН могут быть модально-специфичными и наблюдаться при изолированном повреждении тонких волокон A δ и C-волокон или повреждении толстых волокон A β , но чаще они мультимодальные и в тяжелых случаях могут прогрессировать до полной утраты чувствительности. Оксалиплатин реже вызывает сенсорную нейропатию, чем цисплатин [37]. Помимо хронической нейропатии, оксалиплатин также приводит к острой сенсорной нейропатии с вовлечением периоральной области, усиливающейся на холоде (холодовая сенсорная нейропатия) [38].

По данным литературы, поражение вегетативной нервной системы, включая ортостатическую гипотензию, диарею или запор, тазовые нарушения, ангидроз, сухость глаз и ротовой полости, чаще наблюдается у пациентов, получавших винкристин [39].

Моторные симптомы встречаются реже сенсорных и, как правило, незначительны, чаще возникают при применении антитубулиновых препаратов, хотя у пациентов, получавших талидомид или бортезомиб, также описаны двигательные нарушения (как правило, субклинические или малой выраженности) [40]. В одном из последних исследований наблюдали значительную распространенность моторной нейропатии, особенно в подгруппе пациентов, получавших доцетаксел, а также паклитаксел и паклитаксел/карбоплатин [2]. Как правило, двигательные симптомы в виде дистальной слабости, нарушения походки и равновесия часто остаются недооцененными пациентом и врачом. Например, онкологические больные с развитием ХИПН в 3 раза чаще подвержены падению. В тяжелых случаях ХИПН может привести к парезу или полной иммобилизации пациента [28]. Мышечные судороги также являются частым недооцененным симптомом, особенно у пациентов, получающих оксалиплатин, как и миалгии, возникающие у пациентов, получающих таксаны. Снижение или потеря глубоких сухожильных рефлексов, особенно ахилловых, является ранним признаком у большинства пациентов с ХИПН [41].

Диагностические шкалы

Национальным институтом рака предложена классификация нейропатии в зависимости от клинической картины и ее влияния на качество жизни, с использованием Общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института рака (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE, версия 5.0) [42]. Однако общие терминологические критерии нежелательных явлений, которые используются в большинстве клинических исследований рака, не являются чувствительным инструментом для оценки нейропатии, они критикуются за недостаточную детализацию клинически значимой ХИПН и за отсутствие специфических

критериев для каждой степени [43]. Разработаны методики клинической оценки ХИПН для получения более достоверной информации. Например, опросник качества жизни онкологического пациента Европейской организации по изучению и лечению рака (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the chemotherapy-induced peripheral neuropathy questionnaire, EORTC QLQ-CIPN20) представляет собой сборник из 20 вопросов и использовался в крупных клинических исследованиях в онкологии [44]. По этому опроснику пациент субъективно оценивает сенсорные, моторные и вегетативные проявления нейропатии. При тестировании пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших разные виды химиотерапии, продемонстрирована надежность и валидность опросника EORTC QLQ-CIPN20 [45].

Методы диагностики

При ХИПН с поражением толстых волокон применяется электронейромиография для оценки функционального состояния сенсорных и моторных волокон, а также определения типа повреждения волокон: аксонального или демиелинизирующего.

При поражении тонких волокон используются другие методы диагностики:

1. Биопсия кожи с последующим проведением иммуногистохимического исследования с антителами к аксональному маркеру PGP 9,5 (Protein Gene Product 9.5, белковый продукт гена 9,5, или убиквитин-С-терминальная гидролаза) и подсчетом плотности интраэпидермальных нервных волокон как стандарт класса А. Специфичность и чувствительность данного метода варьирует от 88 до 92 %. К недостаткам метода следует отнести высокую стоимость, малодоступность лабораторного обеспечения и времязатратность проведения, что ограничивает внедрение в рутинную практику [46]. До сих пор не проводилось валидации результатов биопсии кожи при ХИПН. В настоящее время имеются противоречивые результаты исследования биоптата кожи при ХИПН, нет четких временных критериев взятия образца. Необходимо продолжение исследований для изучения характеристик дифференцировки эффекта разных химиотерапевтических препаратов на интраэпидермальные нервные волокна.

2. Конфокальная микроскопия роговицы — неинвазивный метод, позволяющий провести прижизненную оценку состояния суббазальных нервных волокон, определение длины нервного волокна роговицы (corneal nerve fiber length, CNFL), плотности нервных волокон (corneal nerve fiber density, CNFD) и плотности ветвей (corneal nerve branch density, CNBD). Это достаточно быстрый метод, позволяющий проводить повторный анализ одного и того же участка роговицы, сопоставимый с оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон. «Подводные камни» включают отсутствие консенсуса по пороговым значениям.

Чувствительность метода составляет 63 %, специфичность — 74 % [47].

3. Количественное сенсорное тестирование (quantitative sensory testing, QST) разработано для объективизации результатов исследования чувствительной сферы пациента при осмотре. Его проводят с использованием неинвазивных психофизиологических тестов в тихом кабинете с поддержанием постоянной температуры. Изучают вибрационную, холодовую, тепловую и болевую чувствительность в выбранных участках тела. Общая чувствительность метода составляет 65–80 %, специфичность — 37–94 % [48].

4. Количественное судомоторное тестирование аксонрефлекса (quantitative sudomotor axon reflex testing, QSART) представляет собой оценку интенсивности в нл/мин потоотделения в 4 областях тела (на предплечье, бедре, голени и стопе). При этом оценивается функция постганглионарных холинэргических немиелинизированных С-волокон посредством проведения ионоэлектрофореза с ацетилхолином. Общая чувствительность метода в среднем составляет 59–80 % [49]. В настоящее время QSART рекомендуется только как вспомогательный метод диагностики.

К более новым, но менее изученным нейрофизиологическим методам диагностики нейропатии тонких волокон можно отнести микронейрографию, Sudoscan, теплоконтатные вызванные потенциалы, лазервызванные потенциалы, лазерную доплеровскую флоуметрию и др. [50].

Биомаркеры химиоиндуцированной полинейропатии

В настоящее время потребность в легкодоступных и объективных биомаркерах ХИПН особенно высока, и среди них выделяют цитокины, хемокины, нейрофиламенты и нейротрофины.

Цитокины — небольшие молекулы, участвующие в иммунном ответе, которые выделяются не только иммунными, но и глиальными и нейрональными клетками. Они могут воздействовать на афферентные волокна, ДГ, что приводит к болевой сенситизации. В частности, значительное повышение уровней IL-1b, IL-6 и TNF-α было зарегистрировано в нейронах ДГ после химиотерапии. Повреждение тонких Ад и С-волокон, вероятно, связано с воздействием цитокинов, а именно IL-1b, IL-6, IL-8 и TNF-α, но остается до конца не изученным [51]. Повышение уровней и высвобождение цитокинов может быть также связано с экспрессией хемокинов.

Хемокины играют важную роль в активации и инфильтрации макрофагов и глиальных клеток при возникновении нейропатической боли. Результаты исследований нейропатической боли у человека и в экспериментальных моделях на животных ясно показывают, что активация глиальных клеток и последующее высвобождение и повышение уровней провоспалительных цитокинов

являются общими механизмами нейропатической боли, вызванной химиотерапией, а уровень CCL-2 коррелирует со степенью гипералгезии, наблюдаемой у крыс [52]. Экспрессия цитокинов и хемокинов после химиотерапии может дать новое представление о развитии ХИПН и быть многообещающей терапевтической стратегией для предотвращения или облегчения симптомов ХИПН [53]. Надежность доклинических моделей остается обсуждаемой темой, поскольку перенос результатов лабораторных исследований в клиническую практику может не привести к ожидаемому результату [54].

Белки нейрофиламентов (neurofilament, NF) составляют основу цитоскелета нейронов. Существуют различные формы нейрофиламентов, в том числе легкие цепи нейрофиламента (neurofilament light, NFL), которые экспрессируются в аксонах и физиологически секретируются в небольших количествах в спинномозговую жидкость и кровь [55], что позволяет предполагать повышение концентрации NFL при дегенерации аксона. В 2022 г. были опубликованы данные исследования CICARO, в котором принимали участие 72 пациентки с раком яичников или молочной железы, получавшие паклитаксел/карбоплатин или паклитаксел. Результаты исследования CICARO продемонстрировали повышение уровня NFL, коррелировавшее с тяжестью ХИПН у пациенток, получавших паклитаксел. Полученные данные согласуются с предыдущими сообщениями о повышении уровней NFL у крыс, получавших паклитаксел и цисплатин, что подчеркивает потенциал NFL как биомаркера ХИПН [56].

Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и нейротрофический фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) также рассматриваются как биомаркеры ХИПН. В последних исследованиях была отмечена взаимосвязь ХИПН и снижения уровня BDNF. Так, у группы пациентов с множественной миеломой ($n = 91$), получавших бортезомиб или талидомид, были выявлены более низкие уровни BDNF во время химиотерапии. Снижение уровня BDNF $< 9,11$ нг/мл коррелировало с тяжестью ХИПН [57]. NGF является незаменимым для выживания и развития симпатических и сенсорных нейронов. Результаты исследования с участием 23 пациентов до и после химиотерапии показали, что уровень циркулирующего NGF, составляющий около 20 пг/мл в плазме крови пациентов контрольной группы, снижается при химиотерапии, а в ряде случаев соединение полностью исчезает после длительного лечения. Снижение уровня NGF, по-видимому, коррелирует с тяжестью нейротоксичности [58]. Проспективное исследование с участием 45 пациентов с гематологическими злокачественными

новообразованиями, получавших бортезомиб, талидомид или винкристин, также показало значительное снижение уровня NGF у участников с симптомами ХИПН, тогда как у участников без симптомов ХИПН не было обнаружено изменений концентрации NGF [59].

Профилактика и лечение

Сегодня общепринятых схем лечения ХИПН нет. Модификация дозы и прерывание лечения остаются самыми успешными подходами в профилактике. Национальный институт рака спонсировал 15 клинических исследований, направленных на изучение профилактического и симптоматического лечения ХИПН, но полученные результаты неоднозначны и противоречивы [60]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование продемонстрировало эффективность дулоксетина в купировании болевого синдрома у участников с болевой формой ХИПН, получавших препараты платины или таксаны [61]. В руководствах по клинической практике, опубликованных Американским обществом клинических онкологов (ASCO), не рекомендуются какие-либо средства для профилактики ХИПН, а для лечения болевой формы ХИПН рекомендовано применение дулоксетина [62].

Выводы

Химиоиндуцированная полинейропатия, сенсорная и болевая формы, является самым частым нежелательным явлением нейротоксичных химиотерапевтических препаратов, обычно назначаемых большинству пациентов со ЗНО. Предотвратить или облегчить ее симптомы, не ограничивая терапевтическую стратегию, — основная задача онкологов и химиотерапевтов. Однако отрицательное влияние ХИПН на качество жизни пациентов представляет собой серьезную проблему. По этой причине у пациентов с высоким риском необходимо как можно раньше оценить признаки нейропатии. Препятствием для правильной оценки развития ХИПН является отсутствие стандартизации в терминологии, классификации, методологии, клинической оценке. Выделение пациентов группы высокого риска развития нейропатии до применения химиотерапии имеет решающее значение в профилактике. Соответственно проведение новых проспективных и валидированных исследований с использованием объективных показателей ХИПН и учетом дальнейших достижений в полногеномных ассоциативных исследованиях могло бы помочь в ранней диагностике прогрессирования заболевания, стратификации рисков, а также разработке лекарственных средств, с дальнейшим внедрением полученных результатов в реальную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A. B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *Cancer J Clin* 2019;69(5):363–85. DOI: 10.3322/caac.21565
- Molassiotis A., Cheng H. L., Lopez V. et al. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer* 2019;19(1):1–19. DOI: 10.1186/s12885-019-5302-4
- Banach M., Juraneck J.K., Zygulska A.L. Chemotherapy-induced neuropathies – a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav* 2017;7(1):e00558. DOI: 10.1002/brb3.558
- Cavaletti G., Alberti P., Argyriou A.A. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a multifaceted, still unsolved issue. *J Periph Nerv Sys* 2019;24:S6–S12. DOI: 10.1111/jns.12337
- 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):2461–70. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.020
- Jordan B., Jahn F., Sauer S. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced polyneuropathy. *Breast Care* 2019;14(2): 79–84. DOI: 10.1159/000499599
- Ghoreishi Z., Keshavarz S., Asghari Jafarabadi M. et al. Risk factors for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *BMC Cancer* 2018;18(1):1–6. DOI: 10.1186/s12885-018-4869-5
- 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. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2346
- Saito Y., Takekuma Y., Shinagawa N. et al. Evaluation of risk factors associated with carboplatin and nab-paclitaxel treatment suspension in patients with non-small cell lung cancer. *Sup Care Cancer* 2022;30(5):4081–8. DOI: 10.1007/s00520-021-06757-x
- Shah A., Hoffman E.M., Mauermann M.L. et al. Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(6):636–41. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317215
- Inada M., Sato M., Morita S. et al. Associations between oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and polymorphisms of the ERCC1 and GSTP1 genes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48(11):729–34. DOI: 10.5414/cpp48729
- Apellániz-Ruiz M., Lee M.Y., Sánchez-Barroso L. et al. Whole-exome sequencing reveals defective CYP3A4 variants predictive of paclitaxel dose-limiting neuropathy CYP3A4 variants and paclitaxel dose-limiting neuropathy. *Clin Cancer Res* 2015;21(2):322–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1758
- Nakamura T., Hashiguchi A., Suzuki S. et al. Vincristine exacerbates asymptomatic Charcot–Marie–Tooth disease with a novel *EGR2* mutation. *Neurogenetics* 2012;13(1):77–82. DOI: 10.1007/s10048-012-0313-1
- Guijosa A., Freyria A., Espinosa-Fernandez J.R. et al. Pharmacogenetics of taxane-induced neurotoxicity in breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci* 2022;15(10):2403–36. DOI: 10.1111/cts.13370
- Argyriou A.A., Bruna J., Genazzani A.A. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: management informed by pharmacogenetics. *Nat Rev Neurol* 2017;13(8):492–504. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.88
- Zajączkowska R., Kocot-Keńska M., Leppert W. et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):1451. DOI: 10.3390/ijms20061451
- Rabik C.A., Dolan M.E. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev* 2007;33(1):9–23. DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.09.006
- Dasari S., Tchounwou P.B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014;740:364–78. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025
- Was H., Borkowska A., Bagues A. et al. Mechanisms of chemotherapy-induced neurotoxicity. *Front Pharmacol* 2022;13:750507. DOI: 10.3389/fphar.2022.750507
- 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. DOI: 10.3389/fphar.2022.750507
- Chukyo A., Chiba T., Kambe T. et al. Oxaliplatin-induced changes in expression of transient receptor potential channels in the dorsal root ganglion as a neuropathic mechanism for cold hypersensitivity. *Neuropeptides* 2018;67:95–101. DOI: 10.1016/j.npep.2017.12.002
- Warwick R., Hanani M. The contribution of satellite glial cells to chemotherapy-induced neuropathic pain. *Eur J Pain* 2013;17(4):571–80. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00219.x
- Schmitt L.I., Leo M., Kutritz A. et al. Activation and functional modulation of satellite glial cells by oxaliplatin lead to hyperexcitability of sensory neurons in vitro. *Mol Cell Neurosci* 2020;105:103499. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103499
- Makker P.G., Duffy S.S., Lees J.G. et al. Characterisation of immune and neuroinflammatory changes associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *PLoS One* 2017;12(1):e0170814. DOI: 10.1371/journal.pone.0170814
- Robinson C.R., Zhang H., Dougherty P.M. Astrocytes, but not microglia, are activated in oxaliplatin and bortezomib-induced peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci* 2014;274:308–17. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.051
- Velasco R., Bruna J. Taxane-induced peripheral neurotoxicity. *Toxics* 2015;3(2):152–69. DOI: 10.3390/toxics3020152
- Xiao W.H., Zheng H., Zheng F.Y. et al. Mitochondrial abnormality in sensory, but not motor, axons in paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci* 2011;199:461–9. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.10.010
- Loprinzi C.L., Reeves B.N., Dakhil S.R. et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1472. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0308
- Windebank A.J., Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Periph Nerv Sys* 2008;13(1):27–46. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x
- Triarico S., Romano A., Attinà G. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: Mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment. *Int J Mol Sci* 2021;22(8):4112. DOI: 10.3390/ijms22084112
- Amirkhanloo F., Karimi G., Yousefi-Manesh H. et al. The protective effect of modafinil on vincristine-induced peripheral neuropathy in rats: A possible role for TRPA1 receptors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020;127(5):405–18. DOI: 10.1111/bcpt.13454
- Liang Y., Ma S., Zhang Y. et al. IL-1β and TLR4 signaling are involved in the aggravated murine acute graft-versus-host disease caused by delayed bortezomib administration. *J Immunol* 2014;192(3):1277–85. DOI: 10.4049/jimmunol.1203428
- Stockstill K., Doyle T.M., Yan X. et al. Dysregulation of sphingolipid metabolism contributes to bortezomib-induced neuropathic pain. *J Exp Med* 2018;215(5):1301–13. DOI: 10.1084/jem.20170584
- Argyriou A.A., Iconomou G., Kalofonos H.P. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008;112(5):1593–9. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149385
- Mohty B., El-Cheikh J., Yakoub-Agha I. et al. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 2010;95(2):311. DOI: 10.3324/haematol.2009.012674

36. Ventzel L., Jensen A.B., Jensen A.R. et al. Chemotherapy-induced pain and neuropathy: a prospective study in patients treated with adjuvant oxaliplatin or docetaxel. *Pain* 2016;157(3):560–8. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000404
37. Ta L.E., Espeset L., Podratz J. et al. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum – DNA binding. *Neurotoxicology* 2006;27(6):992–1002. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.04.010
38. Lucchetta M., Lonardi S., Bergamo F. et al. Incidence of atypical acute nerve hyperexcitability symptoms in oxaliplatin-treated patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70(6):899–902. DOI: 10.1007/s00280-012-2006-8
39. Brewer J.R., Morrison G., Dolan M.E. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):176–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.011
40. Cavaletti G., Nobile-Orazio E. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: still far from a painless gain. *Haematologica* 2007;92(10):1308–10. DOI: 10.3324/haematol.11752
41. Kolb N.A., Smith A.G., Singleton J.R. et al. The association of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms and the risk of falling. *JAMA Neurol* 2016;73(7):860–6. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0383
42. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. National Institutes of Health Bethesda, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
43. Frigeni B., Piatti M., Lanzani F. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity can be misdiagnosed by the National Cancer Institute Common Toxicity scale. *J Periph Nerv Sys* 2011;16(3):228–36. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2011.00351.x
44. Postma T.J., Aaronson N.K., Heimans J.J. et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 2005;41(8):1135–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.02.012
45. Pachman D.R., Qin R., Seisler D.K. et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(30):3416. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.8533
46. Sun B., Li Y., Liu L. et al. SFN-SIQ, SFNSL and skin biopsy of 55 cases with small fibre involvement. *Int J Neurosci* 2018;128(5):442–8. DOI: 10.1080/00207454.2017.1398152
47. Lukashenko M.V., GavriloVA N.Y., Bregovskaya A.V. et al. Corneal confocal microscopy in the diagnosis of small fiber neuropathy: faster, easier, and more efficient than skin biopsy? *Pathophysiology* 2021;29(1):1–8. DOI: 10.3390/pathophysiology29010001
48. Burgess J., Ferdousi M., Gosal D. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: epidemiology, pathomechanisms and treatment. *Oncol Ther* 2021;9(2):385–450. DOI: 10.1007/s40487-021-00168-y
49. Thaisetthawatkul P., Fernandes Filho J.A., Herrmann D.N. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013;48(6):883–8. DOI: 10.1002/mus.23891
50. Raasing L.R., Vogels O. J., Veltkamp M. et al. Current view of diagnosing small fiber neuropathy. *J Neuromusc Dis* 2021;8(2):185–207. DOI: 10.3233/JND-200490
51. Terkelsen A.J., Karlsson P., Lauria G. et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017;16(11):934–44. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30329-0
52. Illias A.M., Gist A. C., Zhang H. et al. Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the dorsal root ganglion contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity. *Pain* 2018;159(7):1308. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001212
53. Wang X.M., Lehky T.J., Brell J.M. et al. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine* 2012;59(1):3–9. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.03.027
54. 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. DOI: 10.3389/fimmu.2020.626687
55. Delaby C., Alcolea D., Carmona-Iragui M. et al. Differential levels of neurofilament light protein in cerebrospinal fluid in patients with a wide range of neurodegenerative disorders. *Sci Rep* 2020;10(1):1–8. DOI: 10.1038/s41598-020-66090-x
56. Huehnchen P., Schinke C., Bangemann N. et al. Neurofilament proteins as a potential biomarker in chemotherapy-induced polyneuropathy. *JCI Insight* 2022;7(6). DOI: 10.1172/jci.insight.154395
57. Szudy-Szczyrek A., Mlak R., Bury-Kamińska M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration predicts polyneuropathy and overall survival in multiple myeloma patients. *Brit J Haematol* 2020;191(1):77–89. DOI: 10.1111/bjh.16862
58. De Santis S., Pace A., Bove L. et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. *Clin Cancer Res* 2000;6(1):90–5.
59. Youk J., Kim Y.S., Lim J.A. et al. Depletion of nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy associated with hematologic malignancies. *PLoS One* 2017;12(8):e0183491. DOI: 10.1371/journal.pone.0183491
60. Majithia N., Temkin S.M., Ruddy K.J. et al. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. *Supp Care Cancer* 2016;24(3):1439–47. DOI: 10.1007/s00520-015-3063-4
61. 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):1359–67. DOI: 10.1001/jama.2013.2813
62. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Dworkin R.H. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *ASCO* 2020. DOI: 10.1200/JCO.20.01399

Благодарность. Авторы благодарят руководство ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» за оказанную поддержку.

Acknowledgment. The authors thank the leadership of Immanuel Kant Baltic Federal University for the support.

Вклад авторов

О.А. Тихонова: работа с литературой, написание и редактирование статьи;

Д.С. Дружинин: обсуждение и редактирование статьи;

А.М. Тынтерова, И.В. Реверчук: редактирование статьи.

Authors' contributions

O.A. Tikhonova: work with literature, writing and editing the article;

D.S. Druzhinin: discussion and editing the article;

A.M. Tynterova, I.V. Reverchuk: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Тихонова / O.A. Tikhonova: <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>

Д.С. Дружинин / D.S. Druzhinin: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

А.М. Тынтерова / A.M. Tynterova: <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

И.В. Реверчук / I.V. Reverchuk: <https://orcid.org/0000-0002-3498-9094>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.