

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-25-33>



Поражение тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией

О.А. Тихонова¹, Д.С. Дружинин², О.П. Тучина¹, А.В. Виноградова¹, С.А. Докторова¹, М.И. Долгалева³, А.М. Тынтерова¹

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

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

³ГБУЗ КО «Областная клиническая больница»; Россия, 236016 Калининград, ул. Клиническая, 74

Контакты: Ольга Алексеевна Тихонова offelia78@mail.ru

Введение. Развитие нейропатической боли при химиоиндуцированной полинейропатии является одним из осложнений химиотерапии (ХТ). Особенно часто она развивается на фоне применения препаратов платины и таксанов. Поражение тонких волокон является важной составляющей болевой формы полинейропатии. Поскольку электронейромиографическое исследование не подтверждает поражение тонких нервных волокон, этот диагноз часто бывает трудно подтвердить в клинической практике, основываясь в основном на субъективной оценке жалоб, чувствительности и использовании опросников. Биопсия кожи является проверенным методом определения плотности интраэпидермальных нервных волокон и может рассматриваться для диагностики дистальной сенсорной нейропатии, особенно нейропатии тонких волокон. Учитывая сложности оценки повреждения тонких волокон, распространенность и патофизиология нейропатии тонких волокон у онкологических пациентов остаются плохо изученными.

Цель исследования – оценить изменения количества тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией на примере пациентов с онкологическими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и малого таза (МТ), проанализировать взаимосвязь плотности волокон с клинико-нейрофизиологическими показателями и нейропатическим болевым синдромом.

Материалы и методы. В исследование включено 34 пациента старше 18 лет, разделенных поровну на 2 группы: 1-я группа – пациенты со злокачественным новообразованием (ЗНО) органов ЖКТ, у которых основным препаратом был оксалиплатин; 2-я группа – пациенты со ЗНО органов МТ, у которых основным препаратом был паклитаксел/доцетаксел. Обследование пациентов проводилось до и после ХТ. Критерием исключения было наличие в анамнезе жалоб, позволяющих заподозрить у пациентов патологические состояния, потенциально способные вызвать поражение периферических нервов. Всем пациентам проведены электронейромиография с расчетом индекса SRAR и биопсия кожи, а также оценка нейропатической боли и нейротоксичности с использованием шкал (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, Visual Analogue Scale) и опросников (Douleur Neuropathique en 4 Questions, Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire). Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программы GraphPad Prism 8.0.1. Количественные переменные оценивались с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Корреляционный анализ между плотностью интраэпидермальных нервных волокон, показателями клинических шкал и нейрофизиологическими данными проводили с помощью коэффициента Спирмена.

Результаты. Полный цикл обследования до и после ХТ завершил 31 пациент (14 пациентов со ЗНО органов ЖКТ, 17 – со ЗНО органов МТ), 3 больных раком ЖКТ были из исследования в результате смерти. Средний возраст пациентов составил $58,0 \pm 11,5$ года (23–70 лет), из них лиц пожилого возраста (старше 60 лет) было 16 (51 %). Знаковый ранговый тест Вилкоксона для пар показал достоверную разницу в плотности интраэпидермальных нервных волокон в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ до и после ХТ ($p = 0,02$) и отсутствие достоверной разницы в плотности интраэпидермальных нервных волокон у пациентов со ЗНО органов МТ до и после ХТ ($p = 0,37$). Получены статистически значимые различия в значениях до и после ХТ амплитуды сенсорного потенциала (S-ответа) поверхностного малоберцового нерва у пациентов со ЗНО органов МТ ($p < 0,0001$) и органов ЖКТ ($p = 0,0002$) и икроножного нерва у пациентов со ЗНО органов МТ ($p = 0,0001$) и органов ЖКТ ($p = 0,0017$). Также индекс SRAR до и после ХТ продемонстрировал достоверную разницу как для органов МТ ($p = 0,0017$), так и для органов ЖКТ ($p = 0,0245$). Корреляционный анализ Спирмена не обнаружил достоверных корреляций между плотностью интраэпидермальных нервных волокон и результатами электронейромиографии, а также основных шкал.

Выводы. Нейропатия тонких волокон является частью смешанной сенсорной нейропатии у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией и чаще возникает при применении оксалиплатина у больных раком органов ЖКТ.

Выявление пациентов с болевой симптоматикой и наличием нейропатии тонких волокон в будущем позволит разработать индивидуальный подход ведения данной группы пациентов, а более широкое применение техники биопсии кожи поможет в изучении процессов реиннервации, что особенно важно при разработке новых терапевтических мишеней, направленных на устранение повреждений нервов.

Ключевые слова: тонковолокнистая полинейропатия, интраэпидермальные нервные волокна, нейропатическая боль, химиотерапия

Для цитирования: Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Тучина О.П. и др. Поражение тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1):25–33. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-25-33>

Small fiber damage in patients with chemo-induced polyneuropathy

O.A. Tikhonova¹, D.S. Druzhinin², O.P. Tuchina¹, A.V. Vinogradova¹, S.A. Doktorova¹, M.I. Dolgaleva³, A.M. Tynterova¹

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

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

³Regional Clinical Hospital; 74 Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016, Russia

Contacts: Olga Alekseevna Tikhonova offelia78@mail.ru

Background. The development of neuropathic pain in chemotherapy-induced polyneuropathy, is one of the complications of chemotherapy (CT). Especially often it develops after treatment with platinum and taxane drugs. The lesion of thin fibers is an important component of the painful form of polyneuropathy. Since electroneuromyographic examination does not confirm the lesion of thin nerve fibers, this diagnosis is often difficult to confirm in clinical practice, based mainly on subjective assessment of complaints, sensitivity, and the use of questionnaires. Skin biopsy is a validated method for determining intraepidermal nerve fiber density and can be considered for the diagnosis of distal sensory neuropathy, especially small fiber neuropathy. Given the difficulty in assessing small fiber damage, the prevalence and pathophysiology of small fiber neuropathy in cancer patients remain poorly understood.

Aim. To evaluate the changes in the number of thin fibers in patients with chemotherapy-induced polyneuropathy and oncological diseases of the gastrointestinal tract (GIT) and pelvic organs (PO), as well as to analyze the relationship of fiber density with clinical and neurophysiological parameters and neuropathic pain syndrome.

Materials and methods. The study included 34 patients over 18 years old, divided equally into two groups: the first group – patients with GIT organs cancer, in which oxaliplatin was the main drug; the second group – patients with PO cancer, in which paclitaxel/docetaxel was the main drug. Patients were examined before and after CT. Exclusion criteria were the presence in the history of complaints that allowed suspecting pathologic conditions potentially capable of causing peripheral nerve damage. All patients underwent electroneuromyography with SRAR index calculation and skin biopsy, as well as assessment of neuropathic pain using scales (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, Visual Analogue Scale) and questionnaires (Douleur Neuropathique en 4 Questions, Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire). Statistical processing was performed using the GraphPad Prism 8.0.1 program package. Quantitative variables were evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. Correlation analysis between intraepidermal nerve fiber density clinical scales and neurophysiological data was evaluated using Spearman coefficient.

Results. 31 patients (14 patients with GIT organs cancer, 17 patients with PO cancer) completed the full cycle of examination before and after CT, 3 patients with GIT organs cancer dropped out of the study due to death. The mean age was 58.0 ± 11.5 years (23–70 years), of which elderly patients (over 60 years old) were 16 (51 %). Wilcoxon signed rank test for pairs showed a significant difference between intraepidermal nerve fiber density in the group of patients with GIT organs cancer before and after CT ($p = 0.02$), and no significant difference in patients with PO cancer before and after CT ($p = 0.37$). Statistically significant differences in the amplitude of the sensory potential (S-response) of the superficial peroneal nerve in patients with PO cancer ($p < 0.0001$) and GIT organs cancer ($p = 0.0002$) and of the calf nerve in patients with PO cancer ($p = 0.0001$) and GIT organs cancer ($p = 0.0017$) before and after CT were obtained. Also, SRAR index before and after CT showed a significant difference for both PO ($p = 0.0017$) and GIT organs cancer ($p = 0.0245$). Spearman correlation analysis found no significant correlations between intraepidermal nerve fiber density and the results of electroneuromyography as well as major scales.

Conclusion. Small fiber neuropathy is part of mixed sensory neuropathy in patients with chemotherapy-induced polyneuropathy and occurs more often with the use of oxaliplatin in patients with GIT organs cancer. Identification of patients with pain symptoms and the presence of small fiber neuropathy in the future will help develop an individual approach to the management of this group of patients, and the wider use of skin biopsy techniques will help in the study of reinnervation processes, which is especially important in the development of new therapeutic targets aimed at eliminating nerve damage.

Keywords: fine fiber polyneuropathy, intraepidermal nerve fibers, neuropathic pain, chemotherapy

For citation: Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Tuchina O.P. et al. Small fiber damage in patients with chemo-induced polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(1):25–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-25-33>

Введение

Дистальная, зависимая от длины нервного волокна симметричная полинейропатия является наиболее распространенной разновидностью нейропатии на фоне применения цитотоксических препаратов у онкологических больных. Симптомы, включающие парестезию, онемение и слабость в конечностях, обычно возникают в результате повреждения толстых сенсорных и двигательных нервных волокон. Однако могут поражаться и тонкие волокна периферической нервной системы, что приводит к вегетативной дисфункции и боли. Болевая форма химиоиндуцированной полинейропатии (ХИПН) является частым осложнением химиотерапии (ХТ) на фоне применения препаратов платины и таксанов. ХИПН регистрируется более чем у 60 % пациентов во время курса лечения [1], и около 20 % пациентов сообщают о хронических болевых симптомах после прекращения ХТ [2]. Поскольку дегенерацию тонких нервных волокон невозможно обнаружить с помощью обычных электрофизиологических тестов, этот диагноз часто бывает трудно подтвердить в клинической практике. В настоящее время он основывается в основном на субъективной оценке жалоб, чувствительности и использовании опросников.

Слабо миелинизированные Аδ-волокна отвечают за передачу холодовой и ноцицептивной информации, тогда как С-волокна передают ощущения тепла и холода, а также информацию от механических, термических и химических раздражителей. Ноцицептивные окончания находятся вблизи кератиноцитов, тучных клеток и клеток Лангерганса, что указывает на способность периферических сенсорных окончаний контролировать состояние кожи [3]. Биопсия кожи является проверенным методом определения плотности интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ) и может рассматриваться для диагностики дистальной сенсорной нейропатии, особенно нейропатии тонких волокон (НТВ), однако данная методика недоступна из-за высокой стоимости и медленной скорости проведения, что не позволяет внедрить ее в рутинную практику. Хотя плотность ИЭНВ сама по себе не прогнозирует болезненные симптомы, было показано, что количество спонтанно активных ноцицепторов С-волокон коррелирует с продолжающейся болью у пациентов с периферической нейропатией [4]. Учитывая сложности оценки повреждения тонких волокон, распространенность и патофизиология НТВ у онкологических пациентов остаются плохо изученными.

Цель исследования — оценить изменения количества тонких волокон у пациентов с ХИПН на примере пациентов с онкологическими заболеваниями органов малого таза (МТ) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и проанализировать взаимосвязь плотности волокон с клинико-нейрофизиологическими показателями и нейропатическим болевым синдромом.

Материалы и методы

В исследование было включено 34 пациента в возрасте старше 18 лет с верифицированным онкологическим заболеванием. Было выделено 2 группы: 1-я группа — 17 пациентов со злокачественным новообразованием (ЗНО) органов ЖКТ, получающих основным препаратом оксалиплатин; 2-я группа — 17 пациентов со ЗНО органов МТ, у которых основным препаратом выступал паклитаксел/доцетаксел. Обследование пациентов проводилось до и после ХТ. Критерием исключения было наличие в анамнезе жалоб, позволяющих заподозрить у пациентов патологические состояния, потенциально способные вызвать поражение периферических нервов. Данное исследование было одобрено независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» (протокол № 35 от 27.10.2022) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для всех пациентов зарегистрированы демографические показатели, включающие возраст, пол, рост, массу тела, индекс массы тела. Была проведена оценка нейротоксичности по шкале NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0) [5]. Наличие болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (Visual Analogue Scale, VAS) [6], а нейропатическую боль — с использованием диагностического опросника нейропатической боли ND4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) [7], также использовали опросник симптомов нейропатии тонких волокон SFN-SIQ (Small fiber neuropathy — symptoms inventory questionnaire) [8]. Для оценки поражения толстых сенсорных волокон выполняли стимуляционную электронейромиографию на аппарате Dantec Keypoint G4 экспертного класса. Была проведена оценка сенсорного ответа (S-ответа) икроножного, поверхностного малоберцового и лучевого нервов с 2 сторон с соблюдением температурного режима (на уровне лучезапястного сустава — не менее

33 °C, на уровне голеностопного сустава — не менее 30 °C) для исключения ложноположительного результата [9]. В результате полученных данных рассчитан исходный индекс SRAR (sural/radial ratio) — соотношение между амплитудами S-ответа икроножного и лучевого нервов. По данным B.U. Overbeek и соавт. (2005), SRAR является надежным способом подтверждения сенсорной аксональной полинейропатии, специфичность 90 % и чувствительность 90 % которого позволяет избежать ложноположительных результатов [10]. Биопсию кожи проводили всем пациентам после обработки спиртовым 0,5 % раствором хлоргексидина и обезболиванием с применением 1 % лидокаина до и после ХТ. Забор 3 мм пунгтата кожи выполняли при помощи дермопанча с дистальной части голени на 10 см выше латеральной лодыжки (рис. 1).

Протокол иммуногистохимии светлого поля и количественное определение линейной плотности ИЭНВ в 3 срезах толщиной 50 мкм соответствовали опубликованным рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ/Общества периферических нервов (EFNS/PNS) по использованию биопсии кожи в диагностике НТВ [11]. Биопсийный материал фиксировали в 2 % растворе параформальдегид-лизин-периодата (PLP) при комнатной температуре в течение 48 ч, после чего заменяли на раствор 30 % сахарозы, в котором материал хранили при 4 °C до момента приготовления срезов. Срезы толщиной 50 мкм получали с помощью криостата KEDEE (KEDEE, Китай), погружая биопсийный материал в криосреду Sakura TissueTEK O.C.T. Compound (Sakura, Япония). Полученные срезы раскладывали серийно в 12-луночные планшеты с натрий-фосфатным буфером (PBS) и хранили при 4 °C. Для иммуногистохимического окрашивания использовали 1-ю и 3-ю серии из каждого образца (6 лунок со срезами), для этого все срезы перемещали в новый планшет, заменяли раствор на 5 % бычий сывороточный альбумин (BSA) с добавлением Triton X-100 0,03 % и оставляли инкубироваться на ночь на шейкере при 4 °C. Затем 5 % BSA меняли на 1 %, добавляли антитела к аксональному маркеру

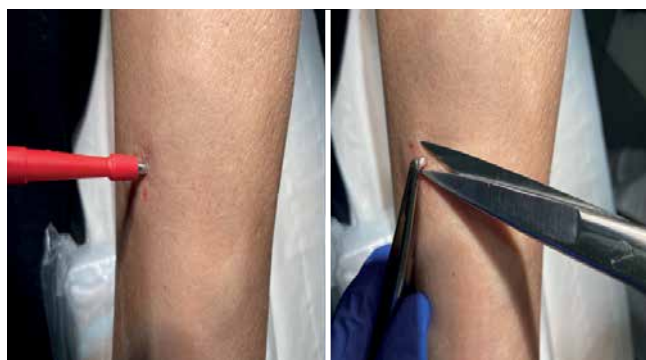


Рис. 1. Биопсия кожи голени при помощи 3 мм панча
Fig. 1. Tibia skin biopsy with a 3 mm punch

PGP9,5 (белковый продукт гена 9,5, или убиквитин C-терминальная гидролаза) (Rabbit anti-PGP9.5; lot: L1123S; Cusabio CSB-PA869556; 1:1000) и оставляли инкубироваться на шейкере при 4 °C в течение 72 ч. После инкубации с первичными антителами раствор меняли на PBS и промывали все срезы 3 раза по 15 мин на шейкере, после чего добавляли вторичные антитела (Goat anti-Rabbit-Cy3; lot: L0117G; Cusabio CSB-PA956124GAD1Rb; 1:1000) и оставляли инкубировать на ночь на шейкере при 4 °C. После инкубации с вторичными антителами раствор меняли на PBS, промывали все срезы 3 раза по 15 мин на шейкере и монтировали на стекла с использованием среды на основе поливинилового спирта и глицерина. Подсохшие препараты анализировали под лазерным сканирующим конфокальным микроскопом LSM 700 (Zeiss, Германия) с использованием диодного лазера с длиной волны 543 нм. Проводили сканирование 3 срезов от каждого образца, после чего подсчитывали количество PGP9,5+ волокон до и после ХТ. Количественный подсчет PGP9,5+ волокон и определение длины эпидермиса проводили с помощью программного обеспечения ZEN lite (ZEISS, Германия). На срезе подсчитывали количество одиночных PGP9,5+ волокон, пересекающих дерма-эпидермальное соединение, вторичное ветвление исключали из подсчета. Также исключали области, содержащие волосные фолликулы и потовые протоки. После определения длины эпидермиса на участке, в котором подсчитывали количество PGP9,5+ волокон, определяли отношение количества PGP9,5+ волокон к длине секции (количество нервных волокон/мм). Чувствительность метода, по разным источникам, составляет 81–88 %. Полученные данные сравнивали попарно друг с другом в 2 группах.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программы GraphPad Prism 8.0.1. Для описательной статистики для категориальных и порядковых переменных были использованы частота и процентная доля, для количественных переменных — среднее и стандартное отклонение, медиана. Парные выборочные t-критерии (парный тест Вилкоксона) использовали для оценки показателей до и после ХТ. Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивали с использованием теста Колмогорова—Смирнова. Разницу между группами по болевым шкалам оценивали при помощи t-критерия Стьюдента. Связь между плотностью ИЭНВ, показателями клинических шкал и нейрофизиологическими данными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Сильной считалась корреляция $\geq 0,7$. Критическое значение p принималось $\leq 0,05$.

Результаты

Из 34 пациентов, включенных в исследование и распределенных на 2 равные группы по 17 человек со ЗНО органов ЖКТ и ЗНО органов МТ, большую часть составили женщины: 21 (62 %) против 13 (38 %)

Таблица 1. Значения шкал оценки боли в двух группах пациентов после химиотерапии

Table 1. Values of pain rating scales in two groups of patients after chemotherapy

Шкала Scale	Пациенты с раком органов малого таза (M ± SD [Me (мин.; макс.)]) Patients with pelvic cancer (M ± SD [Me (min; max)])	Пациенты с раком органов желудочно- кишечного тракта (M ± SD [Me (мин.; макс.)]) Patients with gastrointestinal cancer (M ± SD [Me (min; max)])	t	p
VAS	2,71 ± 2,61 [2,5 (0; 8)]	1,14 ± 1,70 [0 (0; 5)]	2,45	0,110
DN4	2,65 ± 1,96 [3 (0; 5)]	5,36 ± 1,74 [5 (2; 8)]	0,26	0,921

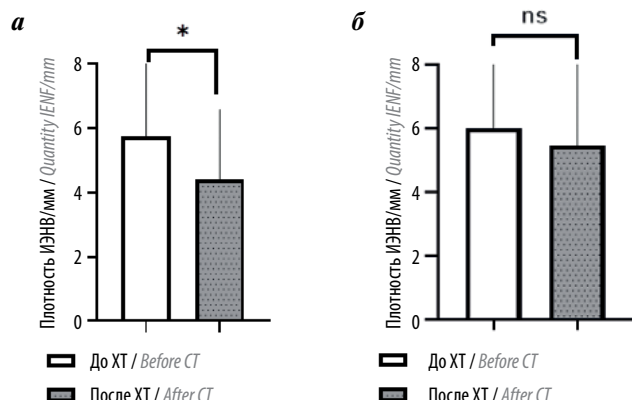


Рис. 2. Плотность интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ) в группах пациентов с раком органов желудочно-кишечного тракта (а) и малого таза (б) до и после химиотерапии (ХТ). Данные представлены как среднее значение ± SD. Знаковый ранговый тест Вилкоксона, * $p \leq 0,05$

Fig. 2. Intraepidermal nerve fibers (IENF) density in groups of patients with gastrointestinal cancer (a) and pelvic cancer (b) before and after chemotherapy (CT). Data are presented as mean ± SD. Wilcoxon signed rank test, * $p \leq 0,05$

мужчин. Но только 31 пациент вернулся после ХТ и повторил обследование, 3 пациента со ЗНО органов ЖКТ выбыли из исследования вследствие прогрессирования заболевания или смерти, в итоге в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ осталось 14 больных. Средний возраст пациентов составил $58,0 \pm 11,5$ года (23–70 лет), из них лиц пожилого возраста (старше 60 лет) было 16 (51 %). Второй визит был проведен через $4,5 \pm 1,02$ мес после первого, среднее количество курсов ХТ составило $5,2 \pm 1,5$. Пациенты чаще предъявляли жалобы на нейропатическую боль, и она была интенсивнее у пациентов с раком органов ЖКТ (>4 баллов по шкале ND4 у 93 % пациентов с раком органов ЖКТ и 35 % пациентов с раком органов МТ). По шкале VAS более выраженной была боль у пациентов с раком органов МТ, максимально до 8 баллов. Однако не обнаружено значимой разницы между группами (табл. 1). Также в группе пациентов с раком органов ЖКТ преобладали сенсорные симптомы в виде холодовой аллодинии и жжения.

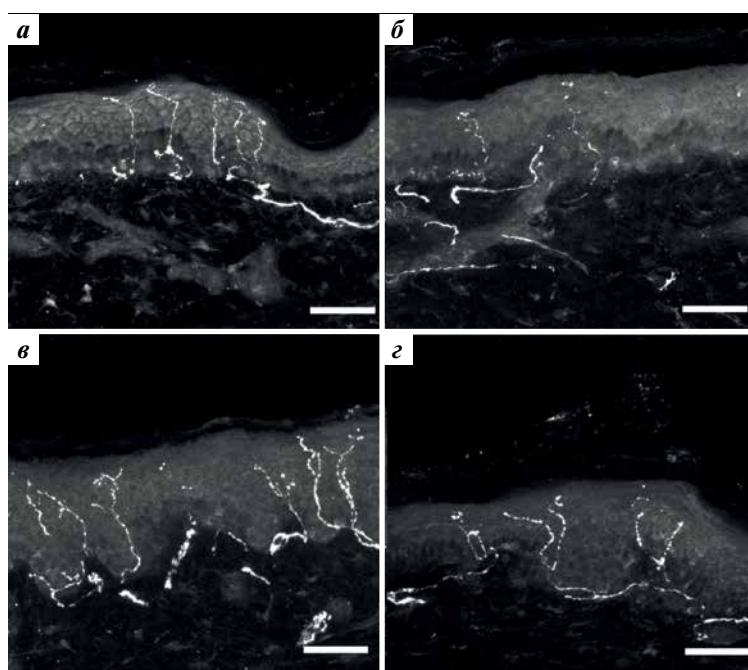


Рис. 3. Распределение PGP9,5+ иммунореактивных нервных волокон в эпидермисе у пациентов с раком органов желудочно-кишечного тракта (а – до химиотерапии, б – после химиотерапии) и раком органов малого таза (в – до химиотерапии, г – после химиотерапии), ×50 мкм

Fig. 3. Distribution of PGP9.5+ immunoreactive nerve fibers in the epidermis of patients with gastrointestinal cancer (a – before chemotherapy, б – after chemotherapy), and pelvic cancer (в – before chemotherapy, г – after chemotherapy), ×50 μm

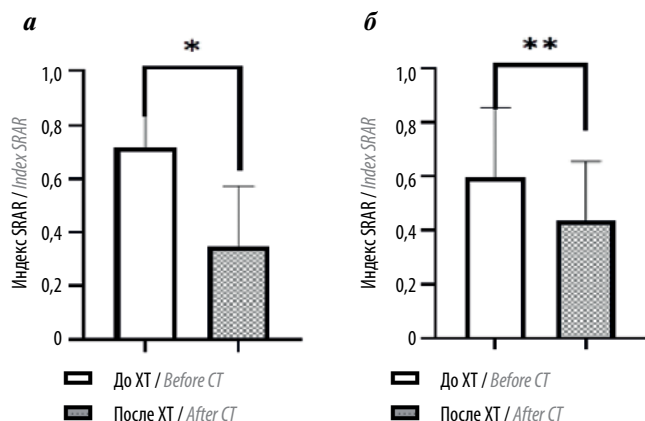


Рис. 4. Сравнение индекса SRAR у пациентов с раком органов желудочно-кишечного тракта (а) и малого таза (б) до и после химиотерапии (ХТ). Данные представлены как среднее значение \pm SD. Знаковый ранговый тест Вилкоксона, * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$

Fig. 4. Comparison of SRAR index in patients with gastrointestinal cancer (а) and pelvic cancer (б) before and after chemotherapy (CT). Data are presented as mean \pm SD. Wilcoxon signed rank test, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$

При проведении знакового рангового теста Вилкоксона для пар была выявлена достоверная разница между плотностью ИЭНВ в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ до и после ХТ ($p = 0,02$) и не получено достоверной разницы в плотности ИЭНВ у пациентов со ЗНО органов МТ до и после ХТ ($p = 0,37$) (рис. 2). Плотность ИЭНВ у пациентов со ЗНО органов ЖКТ составила $5,74 \pm 2,72/\text{мм}$ (среднее \pm SD) и $4,43 \pm 2,15/\text{мм}$ (среднее \pm SD), а у пациентов со ЗНО органов МТ – $5,99 \pm 3,06/\text{мм}$ (среднее \pm SD) и $5,46 \pm 3,17/\text{мм}$ (среднее \pm SD) до и после ХТ соответственно.

Распределение PGP9,5+ иммунореактивных нервных волокон в эпидермисе у пациентов приведено на рис. 3.

При сравнении индекса SRAR до и после ХТ мы получили достоверную разницу как для органов МТ ($p = 0,0017$), так и для органов ЖКТ ($p = 0,0245$) (рис. 4).

При сравнении амплитуды сенсорных потенциалов (S-ответа) поверхностного малоберцового и икроножного нервов до и после ХТ в 2 группах мы также получили статистически значимые различия: с поверхностного малоберцового нерва у пациентов со ЗНО органов МТ ($p < 0,0001$) и органов ЖКТ ($p = 0,0002$), с икроножного нерва у пациентов со ЗНО органов МТ ($p = 0,0001$) и органов ЖКТ ($p = 0,0017$) (рис. 5).

В группе пациентов с раком органов ЖКТ использовали режимы ХТ согласно клиническим рекомендациям: у 7 пациентов – CAPOX (оксалиплатин + капецитабин), средняя доза оксалиплатина – 1124 мг; у 3 пациентов – FOLFOX (оксалиплатин + кальция фолинат + 5-фторурацил), средняя доза оксалиплатина – 734 мг; у 4 пациентов – FLOT (оксалиплатин + доцетаксел + кальция фолинат + 5-фторурацил), средняя доза оксалиплатина – 722 мг. В группе пациентов с раком органов МТ использовали режим ХТ паклитаксел/доцетаксел + карбоплатин/цисплатин; средние дозы паклитаксела, доцетаксела, карбоплатина и цисплатина составили 1595, 644, 2746 и 225 мг соответственно.

По результатам корреляционного анализа Спирмена не было получено достоверных сильных корреляций с результатами электронейромиографии и показателями основных шкал (табл. 2).

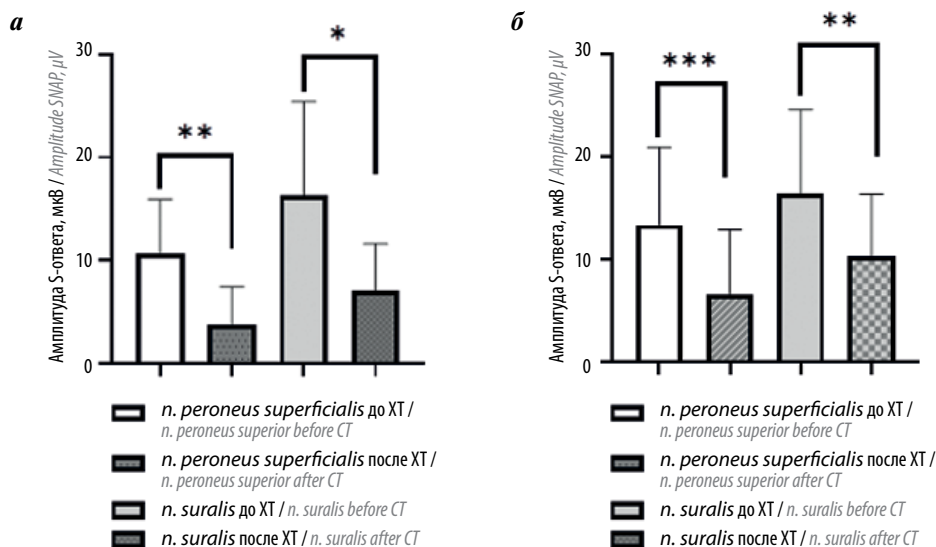


Рис. 5. Парное сравнение амплитуды S-ответа поверхностного малоберцового и икроножного нервов у пациентов с раком органов желудочно-кишечного тракта (а) и малого таза (б) до и после химиотерапии (ХТ). Данные представлены как среднее значение \pm SD. Знаковый ранговый тест Вилкоксона, * $p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,001$, *** $p \leq 0,0001$

Fig. 5. Pairwise comparison of sural sensory nerve action potential (SNAP) of the superficial peroneal and suralis nerves in patients with gastrointestinal cancer (а) and pelvic cancer (б) before and after chemotherapy (CT). Data are presented as mean \pm SD. Wilcoxon signed rank test, * $p \leq 0.01$, ** $p \leq 0.001$, *** $p \leq 0.0001$

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа Спирмена (значение *R*) между клиническими и нейрофизиологическими показателями и плотностью тонких волокон до и после химиотерапии

Table 2. Results of Spearman correlation analysis (*R* value) between clinical and neurophysiological parameters and thin fiber density before and after chemotherapy

Показатель Parameter	До химиотерапии Before chemotherapy		После химиотерапии After chemotherapy	
	Пациенты с раком органов желудочно-кишечного тракта Patients with gastrointestinal cancer	Пациенты с раком органов малого таза Patients with pelvic cancer	Пациенты с раком органов же- лудочно-кишечного тракта Patients with gastrointestinal cancer	Пациенты с раком органов малого таза Patients with pelvic cancer
Возраст Age	0,471	−0,365	0,531	−0,432
Балл по VAS VAS score	−0,210	−0,034	0,042	−0,032
Балл по DN4 DN4 score	0,230	0,033	0,123	0,160
Балл по NCI-CTCAE NCI-CTCAE score	−0,008	−0,321	−0,024	0,234
Балл по SFN-SQ SFN-SQ score	−0,100	0,009	−0,05	0,003
SRAR до химиотерапии SRAR before chemotherapy	0,278	0,427*	−0,19	0,521*
SRAR после химиотерапии SRAR after chemotherapy	0,314	0,372	−0,276	0,362*
Электронейромиография <i>n. suralis</i> Electroneuromyography <i>n. suralis</i>	0,041	0,384	0,178	0,233
Электронейромиография <i>n. peroneus superficialis</i> Electroneuromyography <i>n. peroneus</i> <i>superficialis</i>	0,067	0,195	0,051	0,062

* $p \leq 0,05$

Обсуждение

Большинство форм ХИПН зависимы от длины нервного волокна и кумулятивной дозы цитотоксических препаратов, а НТВ, где основным паттерном поражения является нейропатическая боль, может встречаться в клинической практике как самостоятельная нозологическая форма или в сочетании с поражением толстых волокон. Но дифференцировать данную боль в чистом виде от раковой боли другой этиологии по клиническим тестам зачастую сложно, что может влиять на чувствительность оценки НТВ. За последнее десятилетие интерес к НТВ значительно возрос, были разработаны диагностические критерии для ее оценки [12, 13]. Роль и место биопсии кожи с определением плотности ИЭНВ при развитии ХИПН активно изучается [14].

Норма плотности ИЭНВ у здоровых людей в целом, включая все ранее цитированные статьи, варьирует от $13,8 \pm 6,7/\text{мм}$ (среднее \pm SD) до $9,8 \pm 3,6/\text{мм}$ (среднее \pm SD) [15]. У наших пациентов со ЗНО до ХТ мы получили значения, отличающиеся от нормы: в 1,7–2,4 раза меньше для органов ЖКТ и в 1,6–2,3 раза меньше для органов МТ. Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что значения плотности ИЭНВ у пациентов со ЗНО отличаются от таковых в здоровой популяции и могут быть особенностью данной группы больных.

Также мы получили достоверно значимую разницу между плотностью ИЭНВ до и после ХТ в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ ($p = 0,02$), в отличие от пациентов со ЗНО органов МТ ($p = 0,37$), а это может означать, что тонкие волокна чаще подвержены влия-

нию препаратов платины (оксалиплатина), используемых при лечении ЗНО органов ЖКТ, в отличие от препаратов группы таксанов для ЗНО органов МТ. Ранее в литературе не проводилось сравнение данных групп между собой, и результаты поражения тонких волокон были опубликованы отдельно. Так как основным симптомом НТВ является наличие нейропатической боли, мы исследовали корреляционную взаимосвязь между ними, но не получили значимых отклонений между плотностью ИЭНВ и нейропатической болью. Однако ранее в исследованиях тоже были получены противоречивые данные, согласно которым не прослеживалась однозначная взаимосвязь между нейропатической болью и НТВ [16, 17]. Также в нашем исследовании жалобы на нейропатическую боль чаще и интенсивнее по силе по шкале ND4 отмечались в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ, где была выявлена морфологически НТВ, а при оценке боли по VAS более высокие значения были у пациентов со ЗНО органов МТ. Это может быть связано с гендерной особенностью реакции на боль в группе пациентов со ЗНО органов МТ [18], что также было выявлено в исследовании М. Nebuchennykh и соавт. (2009), где интенсивность нейропатической боли была более выражена у пациентов с НТВ, чем у пациентов с нейропатией крупных или смешанных волокон, но значимой корреляции с плотностью ИЭНВ не обнаружилось [19]. Отсутствие корреляции, возможно, обусловлено небольшим числом пациентов и требует дальнейшего изучения на большей выборке.

Также считается, что уменьшенная амплитуда S-ответа отражает потерю аксонов толстых сенсорных волокон. Она должна быть менее выражена у пациентов с ХИПН, получающих препараты, которые влияют на дорсальный ганглий, а это в нашем случае препараты платины. Ранее были опубликованы данные анализа корреляционной взаимосвязи между плотностью ИЭНВ и амплитудой S-ответа икроножного нерва и различными этиологиями НТВ [17, 19]. Но в нашем исследовании мы не выявили данную взаимосвязь

с амплитудой S-ответа не только икроножного, но и поверхностного малоберцового нерва. Однако при парном сравнении до и после ХТ мы выявили более значимые отклонения амплитуд S-ответов у пациентов со ЗНО органов МТ, в отличие от пациентов со ЗНО органов ЖКТ; это может свидетельствовать о том, что препараты таксанов в большей степени поражают толстые волокна.

Индекс SRAR представлен в литературе в качестве надежного показателя для выявления ранней (возможно, даже досимптомной) аксональной полинейропатии с поражением толстых волокон [10]. Мы получили достоверные изменения до и после ХТ, но снижение данного индекса было более выражено у пациентов со ЗНО органов МТ, чем у пациентов со ЗНО органов ЖКТ. При оценке корреляции между плотностью ИЭНВ и индексом SRAR мы не обнаружили сильной взаимосвязи, но и не нашли ее описания в источниках литературы, как и оценки данного индекса у пациентов с ХИПН.

Выводы

Полученные нами данные позволяют предполагать, что в структуре ХИПН большинство крупных сенсорных волокон могут быть повреждены в дистальных сегментах у пациентов в сочетании с тонковолоконной полинейропатией, которая чаще развивается при воздействии оксалиплатина. Следовательно, чистая НТВ может быть частью смешанной сенсорной нейропатии у пациентов с ХИПН. В настоящее время использование новых достоверных методов количественной оценки поражения тонких волокон может помочь в понимании патофизиологических процессов, лежащих в основе проявлений клинических симптомов ХИПН. Выявление пациентов с болевой симптоматикой и наличием НТВ поможет индивидуализировать подходы к тактике ведения, а используя базовую технику биопсии кожи, можно изучать процессы реиннервации, что особенно важно при разработке новых терапевтических мишеней, направленных на устранение повреждений нервов [20].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Véntzel L., Madsen C.S., Karlsson P. et al. Chronic pain and neuropathy following adjuvant chemotherapy. *Pain Med* 2018;19(9):1813–24. DOI: 10.1093/pm/pnx231
3. Lumpkin E.A., Caterina M.J. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 2007;445(7130):858–65. DOI: 10.1038/nature05662
4. Kleggetveit I.P., Namer B., Schmidt R., Helas T. et al. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. *Pain* 2012;153(10):2040–7. DOI: 10.1016/j.pain.2012.05.017
5. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Acta Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009
6. Huskisson E.C. Measurement of pain. *Lancet* 1974;2(7889):1127–31. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8
7. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1–2):29–36. DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.010
8. Galosi E., Falco P., Di Pietro G. et al. The diagnostic accuracy of the small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire

- (SFN-SIQ) for identifying pure small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2022;27(4):283–90. DOI: 10.1111/jns.12513
9. Preston D., Shapiro B. Electromyography and neuromuscular disorders: Clinical-electrodiagnostic-ultrasound correlations. Fourth edition. *J Clin Neurophysiol* 2021;38(4):e19. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000842
 10. Overbeek B.U., van Alfen N., Bor J.A., Zwarts M.J. Sural/radial nerve amplitude ratio: reference values in healthy subjects. *Muscle Nerve* 2005;32(5):613–8. DOI: 10.1002/mus.20421
 11. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;17(7):903–12, e44–e49. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x
 12. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005;18(5):591–7. DOI: 10.1097/01.wco.0000177330.35147.70
 13. Fink E., Oaklander A.L. Small-fiber neuropathy: answering the burning questions. *Sci Aging Knowledge Environ* 2006;2006(6):pe7. DOI: 10.1126/sageke.2006.6.pe7
 14. Timmins H.C., Li T., Kiernan M.C. et al. Quantification of small fiber neuropathy in chemotherapy-treated patients. *J Pain* 2020;21(1–2):44–58. DOI: 10.1016/j.jpain.2019.06.011
 15. Lauria G., Lombardi R. Skin biopsy: A new tool for diagnosing peripheral neuropathy. *BMJ* 2007;334(7604):1159–62. DOI: 10.1136/bmj.39192.488125.BE
 16. Devigili G., Tugnoli V., Penza P. et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: From symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131(Pt 7):1912–25. DOI: 10.1093/brain/awn093
 17. Zhou L., Kitch D.W., Evans S.R. et al. Correlates of epidermal nerve fiber densities in HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2007;68(24):2113–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000264888.87918.a1
 18. Osborne N.R., Davis K.D. Sex and gender differences in pain. *International review of neurobiology*. Academic Press 2022;164:277–307. DOI: 10.1016/bs.im.2022.06.013
 19. Nebuchennykh M., Loseth S., Lindal S., Mellgren S.I. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *J Neurol* 2009;256(7):1067–75. DOI: 10.1007/s00415-009-5065-y
 20. Mangus L.M., Rao D.B., Ebenezer G.J. Intraepidermal nerve fiber analysis in human patients and animal models of peripheral neuropathy: A comparative review. *Toxicol Pathol* 2020;48(1):59–70. DOI: 10.1177/0192623319855969

Вклад авторов

О.А. Тихонова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание статьи;
Д.С. Дружинин: анализ полученных данных, экспертный анализ текста статьи;
О.П. Тучина: получение и анализ данных, редактирование статьи;
А.В. Виноградова, С.А. Докторова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.И. Долгалева, А.М. Тынтерова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

O.A. Tikhonova: study design development, data analysis, writing the article;
D.S. Druzhinin: analyzing the data, expert analysis of the article;
O.P. Tuchina: obtaining data for analysis, analyzing the obtained data, editing the article;
A.V. Vinogradova, S.A. Doktorova: acquisition of data for analysis, analysis of the obtained data;
M.I. Dolgaleva, A.M. Tynterova: review of publications on the topic of 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>
О.П. Тучина / O.P. Tuchina: <https://orcid.org/0000-0003-1480-1311>
А.В. Виноградова / A.V. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0003-4825-458X>
С.А. Докторова / S.A. Doktorova: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>
М.И. Долгалева / M.I. Dolgaleva: <https://orcid.org/0009-0005-0536-238X>
А.М. Тынтерова / A.M. Tynterova: <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Финансирование. Данная работа была поддержана из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта».

Funding. This work was supported from the Russian Federal Academic Leadership Program “Priority 2030” at the Immanuel Kant Baltic Federal University.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» (протокол № 35 от 27.10.2022) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. This study was approved by the independent ethical committee of the Clinical Research Center of the Immanuel Kant Baltic Federal University (protocol No. 35 dated 27 October, 2022) and complied with the principles of the Declaration of Helsinki. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.12.2023. Принята к публикации: 22.01.2024.

Article submitted: 25.12.2023. Accepted for publication: 22.01.2024.