

И.А. Золотовская\*<sup>1</sup>, И.Л. Давыдкин<sup>1</sup>,  
Т.М. Локштанова<sup>1</sup>, А.Е. Орлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

<sup>2</sup> — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПОСЕЙДОН)

I.A. Zolotovskaya\*<sup>1</sup>, I.L. Davydkin<sup>1</sup>, T.M. Lokshtanova<sup>1</sup>, A.E. Orlov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup> — Samara Regional Oncological Clinic, Samara, Russia

## CLINICAL SIGNS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUROPATHY IN CANCER PATIENTS AND PHARMACOTHERAPY CORRECTION OPTIONS

### Резюме

**Цель** нашего исследования — изучить клинические проявления полинейропатии у онкологических больных на фоне химиотерапии и возможность их фармакокоррекции препаратами витаминов группы В. **Материал и методы.** На первом этапе в период с мая по сентябрь 2017 года после периода скрининга методом последовательного включения в исследования вошло 219 пациентов (средний возраст  $50,4 \pm 6,9$  лет) из которых 105 (46,7%) женщин, проходящих курсы химиотерапии в Самарском областном онкологическом диспансере. Методом стандартного неврологического осмотра и опроса пациентов устанавливались клинические признаки полинейропатии: ее локализация, основные проявления, включая чувствительные и/или болевые расстройства. На II этапе проведена рандомизация лиц, имеющих клинические проявления нейропатии ( $n=60$ ), на две группы: в 1-й ( $n=30$ ) группе больные получали препараты группы витаминов В, во 2-й группе ( $n=30$ ) — не получали витамины группы В. Длительность наблюдения составила 60 дней. **Результаты.** Установлено, что распространенность полинейропатии среди больных онкологического профиля, получающих химиотерапию, составляет 77,2%. Фенотип клинических проявлений, степень их выраженности, локализация, вероятно, обусловлены используемым химиотерапевтическим препаратом. Показана эффективность использования ступенчатой терапии препаратами группы В в аспекте уменьшения клинических проявлений полинейропатии.

**Ключевые слова:** полинейропатия, химиотерапия, онкология

**Для цитирования:** Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Локштанова Т.М., Орлов А.Е. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПОСЕЙДОН). Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(2): 137-144. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-137-144

### Abstract

The study objective was to analyze the clinical signs of chemotherapy-induced neuropathy (CIPN) in cancer patients and explore pharmacotherapy correction options using vitamin B. **Materials and design.** During Part 1 lasting from May to September 2017, we screened and then enrolled 219 consecutive patients (mean age of  $50.4 \pm 6.9$  years); 105 (46.7%) of them were women undergoing chemotherapy treatment cycles at Samara Regional Oncological Clinic. Through standard-of-care neurological examination and patient responses we defined the clinical signs of polyneuropathy:

\*Контакты/Contacts. E-mail: zolotovskay@list.ru

its localization, primary symptoms, including sensory impairments and/or pain, and then randomized the patients into two groups: group 1 received vitamin B agents, and group 2 received no vitamin B. The patients were observed for 60 days. **Results.** The incidence of polyneuropathy in oncology patients receiving chemotherapy turns out to be very high. The phenotype of clinical signs and their severity and localization is probably related to the type of the drug agent used. We have proved the efficacy of the step-down therapy with vitamin B agents used to improve clinical signs of polyneuropathy.

**Key words:** *polyneuropathy, chemotherapy, oncology*

**For citation:** Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Lokshtanova T.M., Orlov A.E. CLINICAL SIGNS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUROPATHY IN CANCER PATIENTS AND PHARMACOTHERAPY CORRECTION OPTIONS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 137-144. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-137-144

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-137-144

ВАШ — визуальная аналоговая шкала, КЖ — качество жизни, ИМТ — индекс массы тела, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10 пересмотра, ЛС — лекарственное средство, FOLFOX — фолиновая кислота/5-фторурацил/оксалиплатин, SD — стандартное отклонение

В последнее время для специалистов амбулаторной практики становится крайне актуальным вопрос возникновения осложнений у онкологических больных на фоне или после проведения курсов химиотерапии. Число пациентов, которым проводится лечение рака химиотерапевтическими препаратами, увеличивается в связи с их высокой лечебной результативностью и выживаемостью пациентов. Однако, как следствие, растут риски возникновения острых и отсроченных побочных эффектов, включая повреждение периферической нервной системы в виде полинейропатий.

Данная проблема на сегодняшний день не столько в фокусе интереса онкологов, сколько врачей интернистов (неврологов, терапевтов, врачей общей практики), осуществляющих последующее амбулаторное наблюдение за пациентами. Индуцированная химиотерапевтическими препаратами полинейропатия приводит к ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов онкологического профиля, вызывая, серьезные ограничения двигательных и чувствительных функций в верхних и нижних конечностях [1-4]. В настоящее время известно, что полинейропатия развивается практически у 90% пациентов этой категории, и в дальнейшем более 30% больных после отмены лечения имеют те или иные симптомы повреждения периферических нервных волокон [5].

Развитие полинейропатии с клиническими проявлениями отражено в инструкциях, в разделе осложнения, к наиболее часто используемым химиотерапевтическим лекарственным средствам: препараты на основе платины (цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин), бортезомиб, таксаны, алкалоиды барвинка (винкристин), талидомид и леналидомид [6-11]. Это ведет к необходимости обсуждения ряда вопросов по разработке новых ЛС без возможных выраженных побочных эффектов и внедрению профилактических стратегий, направленных на уменьшение риска развития полинейропатии. Уменьшение клинических проявлений полинейропатии — это не только улучшение КЖ пациентов онкологического профиля, но и повышение их выживаемости [12].

Курация таких пациентов требует знания алгоритмов ранней диагностики повреждения периферической нервной системы, и возможностей использования медикаментозной терапии для минимизации их проявлений.

**Цель** нашего исследования — изучить клинические проявления полинейропатии у онкологических больных на фоне химиотерапии и возможность их фармакокоррекции препаратами витаминов группы В.

## Материал и методы

Исследование, зарегистрированное как наблюдательная программа: **Полинейропатия — риски проявлений ранних и поздних осложнений химиотерапии у онкологических больных** (акроним **ПОСЕЙ-ДОН**), проведено в два этапа.

На первом этапе в период с мая по сентябрь 2017 года после периода скрининга методом последовательного включения в исследование вошло 219 пациентов (средний возраст  $50,4 \pm 6,9$  лет) из которых 105 (46,7%) женщин, проходящих курсы химиотерапии в Самарском областном онкологическом диспансере (СООД). По локализации новообразования: 52 человека (1-я группа) имели злокачественное новообразование толстой кишки (C18.9), 94 человека (2-я группа) — злокачественное новообразование молочной железы (C50.0), 52 человека (3-я группа) — злокачественное новообразование легких (C34.0) и 21 человек (4-я группа) — злокачественное новообразование предстательной железы (C61.0). Критерии включения: 1. наличие в анамнезе верифицированного онкологического диагноза давностью не более 12 месяцев; 2. химиотерапевтическое лечение. Критерии не включения: 1. наличие полинейропатии в анамнезе до начала курса химиотерапии; 2. письменный отказ пациентов от участия в исследовании. Методом стандартного неврологического осмотра и опроса пациентов устанавливались клинические признаки полинейропатии: ее локализация, основные прояв-

ления, включая чувствительные и/или болевые расстройства.

На втором этапе проведен субанализ пациентов с установленными тремя и более клиническими проявлениями полинейропатии, которые методом конвертов были рандомизированы на две группы со следующими режимами фармакотерапии: в 1-й группе (основной,  $n=30$ ) больные получали препараты группы витаминов В, во 2-й группе (сравнения,  $n=30$ ) — данную лекарственную терапию не получали. Длительность второго этапа составила 60 дней, в этот период были проведено три визита (V), из которых  $V_1$ – $V_2$  — период терапии препаратами группы витаминов В (для основной группы пациентов),  $V_3$  — в период контроля. В соответствии с протоколом время визитов было определено следующим образом:  $V_1$  — исходно при включении в исследование и старт терапии  $V_2$  — через 31 день,  $V_3$  — через 60 дней. Для пациентов 1-й группы в качестве схемы терапии было выбрано внутримышечное введение в течение 10 дней комбинированного лекарственного средства (ЛС), содержащего вит В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, а затем их пероральный прием в течение 3-х недель. Следует отметить, что пациентам не назначали анальгетики, антиконвульсанты, антидепрессанты для уменьшения проявлений полинейропатии. Данный шаг в исследовании был предпринят с целью исключения влияния других ЛС на симптомы полинейропатии. На всех визитах степень выраженности изучаемых клинических проявлений полинейропатии оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в сантиметрах. Во время  $V_1$ , до назначения препаратов группы витаминов В, проводили тщательное, последовательное ознакомление больных с дизайном исследования, информирование обо всех возможных побочных эффектах, пациенты подписывали добровольное информированное согласие на использование, обработку персональных данных и на участие в исследовании. Также все больные были предупреждены о том, что в любой момент могут выйти из исследования по любой причине.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета «IBM SPSS Statistics 21» (лицензия № 20130626-3). Для сравнения независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при отклонении от нулевой гипотезы о равенстве средних в группах проводили апостериорные тесты (сравнения групп попарно) по критерию Тьюки. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия (t-критерия Стьюдента). Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, ука-

зывали медиану, верхний (25-й) и нижний (75-й) квартили — Me (Q25 — Q75). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

## Результаты

На первом этапе нами был проведен анализ всей группы пациентов по основным клинико-демографическим характеристикам, подробно представленными в таблице 1.

Средняя длительность основного заболевания составила  $5,5 \pm 3,2$  месяцев, за время которого проведено  $3,8 \pm 1,7$  курсов химиотерапии. Полинейропатия выявлена в 77,2% случаев, средней длительностью  $2,9 \pm 1,8$  месяца. У большинства пациентов имела место дистальная полинейропатия с локализацией проявлений в области кистей (55,0%) и стоп (42,0%). Чувствительные расстройства представлены вариабельным диапазоном жалоб: в 89,9% случаев отмечалось онемение, в 52,0% — ощущение «ползания мурашек». При неврологическом осмотре отмечено изолированное снижение поверхностной чувствительности в нижних конечностях у 99 (45,2%) больных, у 155 (70,8%) пациентов — в сочетании с проявлениями в кистях.

На этом этапе нами подробно изучены проявления полинейропатии, представленные в таблице 2, в зависимости от локализации злокачественного новообразования с целью уточнения взаимосвязи со схемами химиотерапии, что представляется важным в понимании особенностей фенотипа больного.

Пациенты всех групп при сравнении по ANOVA не имели статистически значимых различий по ИМТ, длительности заболевания, числу курсов химиотерапии и длительности полинейропатии. В части лекарственной терапии нами установлено, что все больные с диагнозом С18.9 получали химиотерапевтическое лечение по протоколу FOLFOX. Большинство лиц (64,9%) с диагнозом С 50.0 получали доксорубицин, в группе пациентов с С34.0 основными химиотерапевтическими препаратами были паклитаксел (23,0%), цисплатин (30,8%) и гемцитабин (36,5%), а в группе пациентов с диагнозом С61.0 76,2% пациентов получали доцетаксел. Во всех группах отмечена высокая частота встречаемости полинейропатией, однако у лиц с диагнозом

**Таблица 1.** Клинико-демографические показатели на момент включения в исследование  
**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients at study enrollment

Показатели/ Characteristics	Вся группа/ Whole group, n=225
Возраст, годы/ Age, years	50,5 (42,5–65,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> /BMI, kg/m <sup>2</sup>	22,5 (20,8–25,6)
<b>Основной диагноз (МКБ-10)/ Principal Diagnosis (ICD-10)</b>	
Злокачественные новообразования толстой кишки (C18.9)/ Malignant neoplasm of colon (C18.9), n/%	52/23,1
Злокачественные новообразования молочной железы (C50.0)/ Malignant neoplasm of breast (C50.0), n/%	94/41,8
Злокачественные новообразования легких (C34.0)/ Malignant neoplasm of lung (C34.0), n/%	52/23,1
Злокачественные новообразования предстательной железы (C61.0)/ Malignant neoplasm of prostate (C61.0), n/%	21/9,3
Длительность основного заболевания, мес./ Duration of underlying disease, months, m±SD	5,5±3,2
Количество циклов химиотерапии/ Number of chemotherapy cycles, n, m±SD	3,8±1,7
<b>Полинейропатия/ Polyneuropathy, n (%):, n (%):</b>	
Длительность полинейропатии, мес./ Duration, months, m±SD	2,9±1,8
<b>Локализация/ Localization</b>	
<i>Нижние конечности/Lower limbs, n/%:</i>	
Дистально/Distal	71/42,0
Проксимально/Proximal	59/34,9
Дистально и проксимально/ Distal and proximal	25/14,8
<i>Верхние конечности/Upper limbs, n/%:</i>	
Дистально/Distal	93/55,0
Проксимально/Proximal	58/34,3
Дистально и проксимально/ Distal and proximal	25/14,8
Нижние и верхние конечности/ Lower and upper limbs, n/%:	30/17,8
<b>Характеристика чувствительных нарушений/ Type of sensory impairment, n/%</b>	
Жгучая/Burning pain	36/21,3
Давящая/Pressing pain	0/0
Стреляющая/Shooting pain	23/13,6
Ноющая/Dull pain	52/30,8
Ломящая/Aching pain	3/1,8
Покалывающая/Tingling	88/52,0
Ощущение жжения/Burning sensation	60/35,5
Болезненное ощущение холода/ Freezing sensation	66/39,0
Ощущение как от удара током/ Sensation similar to electric shock	28/16,6
Ощущение ползания мурашек/ Goosebumps sensation	69/40,8
Онемение/Numbness	152/89,9

**Примечание/Note.** Сокращения здесь и далее в таблице 2-3: ИМТ — индекс массы тела, FOLFOLFOX — фоллиновая кислота/5-фторурацил/оксалиплатин, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10 пересмотра, SD — стандартное отклонение/Acronyms used in tables 1-3: BMI — body mass index, FOLFOLFOX — folinic acid/5 fluorouracil/oxaliplatin, ICD-10 — International Classification of Diseases, 10th revision, SD — standard deviation.

С 50.0 она статистически значимо ниже в сравнении с пациентами, имеющими диагнозы С 18.9 ( $p=0,029$ ), С 34.0 ( $p=0,041$ ), С 61.0 ( $p=0,035$ ).

Нами отмечено, что для каждого из изученных заболеваний имеются определенные особенности повреждения периферической нервной системы. Так, для пациентов с диагнозом С18.9, характерны признаки полинейропатии преимущественно в дистальных отделах (90,4%) верхних конечностей. У больных с раком молочной железы, фенотип полинейропатии, характеризуется преимущественно повреждением верхних конечностей как дистально, так и проксимально. У больных с раком легкого без статистически значимых различий ( $p<0,05$ ) отмечено повреждение верхних и нижних конечностей, преимущественно дистально. Особый фенотип имеет клиническая картина у больных с раком предстательной железы, где в 94, 7% случаев имела место дистальное повреждение нижних конечностей. Т.е., проведя данный этап исследования, мы можем сказать, что, вероятнее всего, онкологическое заболевание и применяемая схема химиотерапии формируют фенотип больного, в клинической картине которого будет преобладать та или иная локализация повреждения периферической нервной системы.

На втором этапе исследования изучено влияние режимов фармакотерапии на регресс неврологического дефицита, полученные нами данные представлены в таблице 3.

Пациенты 1-й и 2-й групп были сравнимы по основным клинико-демографическим показателям: полу ( $p=0,75$ ), возрасту ( $p=0,69$ ), средней длительности основного заболевания ( $p=0,092$ ), средней длительности полинейропатии ( $p=0,38$ ), а так же изучаемым клиническим проявлениям полинейропатии. За время наблюдения в группе пациентов, принимавших препараты группы витаминов, отмечено статистически значимое улучшение всех изучаемых симптомов в динамике, с уменьшением онемения, болезненного ощущения холода, покалывания, ползания мурашек на V<sub>3</sub>. Тогда как, в группе сравнения, на V<sub>2</sub> отмечено усиление всех изучаемых клинических симптомов с увеличением балла по шкале ВАШ, в том числе и на V<sub>3</sub>.

**Таблица 2.** Характеристика полинейропатии в группах пациентов в зависимости от локализации опухоли и принимаемых химиотерапевтических препаратов  
**Table 2.** Polyneuropathy characteristics in groups of patients by tumor localization and chemotherapy agents used

Показатели/ Characteristics	1-я группа (C18.9 по МКБ 10)/ Group 1 (ICD10 code: C18.9), n=52	2-я группа (C50.0 по МКБ 10)/ Group 2 (ICD10 code: C50.0), n=94	3-я группа (C34.0 по МКБ 10)/ Group 3 (ICD10 code: C34.0), n=52	4-я группа (C61. по МКБ 100)/ Group 4 (ICD10 code C61.0), n=21
Возраст, годы/Age in years	59,7 (57,0-62,5)	47,0 (36,5-51,0)	47,5(42,5-53,0)	61,5(58,0-64,5)
Мужской пол/Male, n/%	48/92,3	-	44/84,6	21/100,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	22,3 (20,6-23,1)	21,9 (19,5-22,4)	21,8 (20,3-23,4)	21,9 (20,8-23,2)
Длительность основного заболевания/ Duration of underlying disease, m±SD	5,5	5,6	5,8	6,5
Количество циклов химиотерапии/ Number of chemotherapy cycles, m±SD	3,7	3,3	3,6	2,9
<b>Лечение/Treatment, n/%</b>				
Протокол FOLFOX/ FOLFOX protocol	52/100	-	-	-
Доксорубин/ Doxorubicin	-	61/64,9	-	-
Таксотер/Taxotere	-	12/12,8	-	-
Доцетаксел/Docetaxel	-	2/2,1	-	16/76,2
Паклитаксел/Paclitaxel	-	19/20,2	12/23,0	-
Цисплатин/Cisplatin	-	-	16/30,8	-
Карбоплатин/Carboplatin	-	-	5/9,6	-
Гемцитабин/Gemcitabine	-	-	19/36,5	5/23,8
<b>Полинейропатия/ Polyneuropathy, n (%)</b>	51/98,0	59/62,8	40/76,9	19/90,5
Длительность полинейропатии, мес. / Duration, months, m±SD	2,3	2,0	2,2	2,5
<b>Локализация/ Localization</b>				
Нижние конечности/Lower limbs, n/%:				
Дистально/Distal	28/53,8	6/10,0	19/47,5	18/94,7
Проксимально/Proximal	22/42,3	8/13,3	8/20,0	10/52,6
Дистально и проксимально/ Distal and proximal	14/26,9	1/1,7	6/15,0	6/31,5
Верхние конечности/Upper limbs, n/%:				
Дистально/Distal	47/90,4	33/55,0	12/30,0	1/5,3
Проксимально/Proximal	9/17,3	36/60,0	13/32,5	1/5,3
Дистально и проксимально/ Distal and proximal	8/15,4	10/16,7	6/15,0	1/5,3
<b>Характеристика клинических проявлений полинейропатии/ Clinical signs of peripheral neuropathy, n/%</b>				
Жгучая/Burning pain	23/44,2	13/21,7	-	-
Давящая/Pressing pain	-	-	-	-
Стреляющая/Shooting pain	22/42,3	1/1,7	-	-
Ноющая/Dull pain	24/46,1	15/25,0	-	13/68,4
Ломящая/Aching pain	-	3/5,0	-	-
Покалывающая/Tingling	27/51,9	30/50,5	24/60,0	7/36,8
Ощущение жжения/Burning sensation	23/44,2	-	26/65,0	11/57,8
Болезненное ощущение холода/ Freezing sensation	33/63,5	15/25,0	10/25,0	8/42,1
Ощущение как от удара током/ Sensation similar to electric shock	13/25,0	2/3,3	6/15,0	7/36,8
Ощущение ползания мурашек/ Goosebumps sensation	23/44,2	36/60,0	10/25,0	-
онемение/numbness	52/100,0	47/78,3	37/92,5	16/84,2



Таблица 3. Динамика изучаемых клинических симптомов полинейропатии в период V1-V3  
Table 3. Changes in signs of peripheral neuropathy at V1-V3

Клинические проявления полинейропатии/ Clinical signs of peripheral neuropathy	Группа основная/Study group, n=30/30/25			Группа сравнения/Control group, n=30/30/26			ANOVA p
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	
1. Ощущение покалывания по ВАШ, см/1.Tingling sensation, VAS, cm, m±SD	3,8±1,5	3,1±1,1 p <sub>V1-V2</sub> =0,047	3,1±1,2 p <sub>V2-V3</sub> =0,898 p <sub>V1-V3</sub> =0,047	3,6±1,2	4,2±1,5 p <sub>V1-V2</sub> =0,046	4,7±1,2 p <sub>V2-V3</sub> =0,055 p <sub>V1-V3</sub> =0,031	0,562
2. Ощущение ползания мурашек по ВАШ, см/ Goosebumps sensation, VAS, cm, m±SD	4,0±1,1	3,2±0,8 p <sub>V1-V2</sub> =0,043	3,1±1,0 p <sub>V2-V3</sub> =0,799 p <sub>V1-V3</sub> =0,043	3,8±1,0	4,5±1,2 p <sub>V1-V2</sub> =0,41	5,1±1,0 p <sub>V2-V3</sub> =0,065 p <sub>V1-V3</sub> =0,037	0,398
3. Ощущение онемения по ВАШ, см/ Numbness, VAS, cm, m±SD	4,4±1,2	3,6±1,3 p <sub>V1-V2</sub> =0,038	3,5±1,4 p <sub>V2-V3</sub> =0,681 p <sub>V1-V3</sub> =0,037	4,3±1,3	4,5±1,3 p <sub>V1-V2</sub> =0,52	4,9±1,2 p <sub>V2-V3</sub> =0,056 p <sub>V1-V3</sub> =0,033	0,6350
4. Болезненное ощущение холода по ВАШ, см/ Freezing sensation, VAS, cm, m±SD	4,1±1,1	3,5±0,5 p <sub>V1-V2</sub> =0,046	3,0±0,5 p <sub>V2-V3</sub> =0,09 p <sub>V1-V3</sub> =0,054	4,0±1,0	4,7±1,0 p <sub>V1-V2</sub> =0,45	5,3±1,0 p <sub>V2-V3</sub> =0,052 p <sub>V1-V3</sub> =0,021	0,989

Примечание/Notes: Сокращения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала/Acronyms: VAS — Visual Analog Scale

Обсуждение

На сегодняшний день большинство исследователей, занимающихся проблемой полинейропатии, индуцированной химиотерапией у онкологических больных, отмечают, в первую очередь, ее негативное влияние на КЖ с ограничением выполнения пациентом повседневных бытовых функций на фоне выраженных болей, онемении, судорог в верхних и/или нижних конечностях [13-15]. Наше наблюдение показывает, что число пациентов, испытывающих чувствительные и болевые ощущения, высоко значимо среди всех больных, получающих химиотерапевтические препараты, независимо от локализации онкологического процесса. При этом симптоматика полинейропатии крайне вариабельна, что связано с индивидуальным ответом нервных волокон на повреждающее действие химиотерапии. Тем не менее, основные проявления полинейропатии были представлены чувствительными расстройствами, болевыми ощущениями нейропатического характера. По нашим данным, большинство пациентов предъявляли жалобы, характерные для повреждения сенсорных волокон — онемение, жжение, как правило, симметричного характера. Известно, что симптомы полинейропатии, в отдельных случаях, могут иметь тенденцию к спонтанному редуцированию после окончания химиотерапии. Однако в целом ряде случаев наблюдается усиление и прогрессирование симптоматики [16]. Особенно это характерно для полинейропатий, возникших на фоне приема паклитаксела и талидомида [17-19]. В нашем исследовании у пациентов с раком молочной железы и легкого, принимавших паклитаксел, отмечена выраженная симптоматика повреждения периферического нервного волокна с последующим ухудшением по ВАШ во 2-й группе больных. Изучено, что у пациентов с колоректаль-

ным раком в рамках протокола FOLFOX крайне высокая распространённость (от 70 до 90%) симптомов, отражающих повреждение периферического нервного волокна [20]. Наши данные также демонстрируют высокую распространенность полинейропатии у данной категории больных с преимущественным дистальным поражением верхних конечностей. Более того, отмечено, что у пациентов, проходящих курсы химиотерапии в рамках протокола FOLFOX, возникновение сенсорного дефицита в верхних и нижних конечностях отмечается достаточно рано, с первых курсов лечения, что также отражают результаты ранее проводимых исследований [20]. Результаты нашего исследования совпадают с данными ряда авторов, где именно оксалиплатин ассоциируется с ранним началом полинейропатий, дистальными дизестезиями, аллодинией, болями жгучего характера.

В целом можно говорить о том, что проявления полинейропатии у пациентов, получающих химиотерапевтические препараты, имеют широкий диапазон вариабельности как по выраженности симптоматики, так и по длительности [21-23]. Нами отмечены существенные различия в проявлении качественных и количественных характеристик полинейропатии с их изменчивостью у каждого пациента, что отражено в работах других авторов [24]. Результаты нашего исследования позволяют предположить наличие ряда фенотипических особенностей химиоиндуцированной полинейропатии.

Второй этап исследования предпринят с целью непосредственного изучения возможности коррекции нарушений, вызванных химиотерапевтическими препаратами. По данным литературы, методы лечения полинейропатии, индуцированной химио-

терапией у онкологических больных, разработаны недостаточно. Несмотря на то, что накоплен значительный опыт наблюдений за такими пациентами, данные по эффективным схемам лечения полинейропатии ограничены и противоречивы [25]. Возможно, это связано с тем, что каждое ЛС имеет свой повреждающий механизм действия на периферическую нервную ткань, а также с индивидуальными особенностями пациента. В клинической практике с высокой эффективностью для лечений полинейропатий, в первую очередь диабетического и алкогольного генеза, используются витамины группы В. Исследования по применению и результатам лечения этого класса ЛС у пациентов на фоне химиотерапии немногочисленны. Если говорить о функциональной значимости для организма человека витаминов группы В, то этот аспект хорошо изучен и известен. В центральной и периферической нервной системе без их участия невозможны основные процессы метаболизма, синтез нейротрансмиттеров и активация ферментативных процессов. Дефицит В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> напрямую ассоциируется с нервной дисфункцией и нервным повреждением [26, 27]. Наиболее значимо это связано с дефицитом витамина В<sub>12</sub>. Так исследование, представленное Solomon L. в 2016 году, продемонстрировало ассоциацию развития периферической нейропатии и нейропатической боли у пациентов с онкологическим анамнезом [28]. Недавние наблюдения показали, что на фоне химиотерапии дефицит витамина В<sub>12</sub> быстро нарастает в течение непродолжительного времени от начала лечения [29].

Нами подтверждено, что у пациентов, получающих химиотерапию, имеет место положительная динамика в виде уменьшения проявлений полинейропатии на фоне терапии препаратами группы В, с последующим устойчивым эффектом на протяжении двух месяцев. Тогда как в группе сравнения отмечено статистически значимое усиление всех изучаемых клинических симптомов полинейропатии на V<sub>2</sub> — V<sub>3</sub>. При отсутствии своевременной терапии у больных 2-й группы отсрочено наблюдались выраженные сенсорные и болевые нарушения в конечностях, что свидетельствовало о нарастании повреждения периферической нервной системы.

Исследования в отношении препаратов витаминов группы В с поиском эффективных доз и курсов терапии продолжаются. Однако уже сейчас мы имеем данные как мета-анализов, так и отдельных исследований в отношении эффективности витаминотерапии у данной группы больных. Так, авторы недавно опубликованного обзора отмечают, что витамины В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> демонстрируют потенциал в оказании помощи пациентам по защите от развития полинейропатии и указывают, что требуются дальнейшие исследования [30]. Наше наблюдение

— попытка не только уточнить распространённость, локализацию, вариабельность клинических проявлений полинейропатий у пациентов, получающих химиотерапию, но и отметить возможность положительного клинического эффекта витаминными группами В.

## Заключение

Мы признаем, что наше исследование имело некоторые ограничения ввиду небольшой выборки больных. Однако нами установлено, что распространённость полинейропатии среди больных онкологического профиля, получающих химиотерапию, чрезвычайно высока. Фенотип клинических проявлений, степени их выраженности и локализации, вероятно, обусловлен используемым ЛС. При наблюдении и курации таких пациентов врачом на амбулаторном этапе, следует ориентироваться на необходимость применения патогенетической терапии, направленной на восстановление функции периферических нервов. В нашем исследовании была показана эффективность использования ступенчатой терапии препаратами группы В в аспекте уменьшения клинических проявлений полинейропатии. Полученные данные свидетельствуют об актуальности проблемы, требующей дальнейшего изучения на большей выборке пациентов, в течение более длительного периода времени, что позволит уже сделать популяционные выводы о ранних и поздних проявлениях полинейропатии.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Beijers A., Mols F., Dercksen D., Driessen C., Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and impact on quality of life after treatment with chemotherapy. *J Commun Support Oncol*. 2014; 12: 401–406.
2. Bakitas M.A. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nursing research*. 2007; 56: 323–31.
3. Toftthagen C. Surviving chemotherapy for colon cancer and living with the consequences. *Journal of palliative medicine*. 2010; 13: 1389–91.
4. Mols F., Beijers T., Vreugdenhil G. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014; 22: 2261–9.
5. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M.R., et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014; 155(12): 2461–70.

6. Miltenburg N.C., Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(7): 872–82. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.04.004.
7. Argyriou A.A., Polychronopoulos P., Iconomou G. et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer treatment reviews.* 2008; 34: 368–77.
- Majithia N., Loprinzi C.L., Smith T.J. New practical approaches to chemotherapy-induced neuropathic pain: prevention, assessment, and treatment. *Oncology (Williston Park).* 2016; 30: 1020–9.
8. Chu S.H., Lee Y.J., Lee E.S., Geng Y., Wang X.S., Cleeland C.S. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2015; 23: 513–24.
9. Hershman D.L., Lacchetti C., Dworkin R.H., Lavoie Smith E.M., Bleeker J., Cavaletti G. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1941–67.
10. Pachman D.R., Watson J.C., Loprinzi C.L. Therapeutic strategies for cancer treatment related peripheral neuropathies. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2014; 15: 567 — 80.
11. Ewertz M., Qvortrup C., Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncol.* 2015; 54: 587–91.
12. Beijers A.J., Jongen J.L., Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. *Neth. J. Med.* 2012; 70(1): 18–25.
13. Mols F., Beijers T., Vreugdenhil G., van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 2261–9.
14. Toftagen C. Surviving chemotherapy for colon cancer and living with the consequences. *J. Palliat. Med.* 2010; 13(11): 1389–1391
15. Brundage M., Gropp M., Mefti F., Mann K., Lund B., Gebiski V., Wolfram G., Reed N., Pignata S., Ferrero A., Brown C., Eisenhauer E., Pujade-Lauraine E. Health-related quality of life in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer—results from the CALYPSO trial. *Ann. Oncol.* 2012; 23(8): 2020–7. doi: 10.1093/annonc/mdr583.
16. Cavaletti G., Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neuro toxicity. *Curr. Opin. Neurol.* 2015; 28 (5): 500–7. doi: 10.1097/WCO.0000000000000234.
17. Reeves B.N., Dakhil S.R., Sloan J.A. et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer.* 2012; 118(20): 5171–8. doi: 10.1002/cncr.27489.
18. Hershman D.L., Weimer L.H., Wang A. et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2011; 125(3): 767–74. doi: 10.1007/s10549-010-1278-0.
19. 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):311–9. doi: 10.3324/haematol.2009.012674.
20. Pachman D.R., Qin R., Seisler D.K., Smith E.M., Beutler A.S., Ta L.E., Lafky J.M., Wagner-Johnston N.D., Ruddy K.J., Dakhil S., Staff N.P., Grothey A., Loprinzi C.L. Clinical course of oxaliplatin induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (alliance). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(30): 3416–22. doi: 10.1200/JCO.2014.58.8533.
21. Kidwell K.M., Yothers G., Ganz P.A., et al. Long term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS- 01. *Cancer.* 2012; 118(22): 5614–22. doi: 10.1002/cncr.27593.
22. Mols F., Beijers T., Lemmens V. et al: Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: Results from the population-based PROFILES registry. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2699–2707.
23. Toftagen C., Donovan K.A., Morgan M.A., et al: Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy's effects on health-related quality of life of colorectal cancer survivors. *Supp. Care Cancer.* 2013; 21: 3307–3313.
24. Wolf S.L., Barton D.L., Qin R., Wos E.J., Sloan J.A., Liu H. et al. The relationship between numbness, tingling, and shooting/burning pain in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) as measured by the EORTC QLQ-CIPN20 instrument, N06CA. *Support Care Cancer.* 2012; 20(3): 625–32.
25. Cavaletti G., Marmiroli P. Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19(2): 113–121. doi: 10.1080/14656566.2017.
26. Ghavanini A.A., Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J. Clin Neuromuscul Dis.* 2014; 16(1): 25–31.
27. Shenoy A.M. An asymmetric sensory polyneuropathy related to thiamine deficiency from a gluten-free diet. *J. Clin Neuromuscul Dis.* 2015; 16(4): 224–6.
28. Soloman L. Functional vitamin B12 deficiency in advanced malignancy: implications for the management of neuropathy and neuropathic pain. *Support Care Cancer.* 2016 Aug; 24(8): 3489–94. doi: 10.1007/s00520-016-3175-5
29. Schloss J.M., Colosimo M., Airey C., Vitetta L. Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) and vitamin B12 deficiency. *Support Care Cancer.* 2015 Jul; 23(7): 1843–50. doi: 10.1007/s00520-015-2725-6.
30. Schloss J., Colosimo M.B. Vitamin Complex and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy *Curr. Oncol. Rep.* 2017; 19(12): 76. doi: 10.1007/s11912-017-0636-z.

A

Статья получена/Article received 06.02.2018 г.  
 Принята к публикации/ Adopted for publication  
 26.02.2018 г.