

УДК:616.85:616.99:615.014.3

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ: ОТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Аскарров Элёржон Садиралиевич
Alfraganus University.

Аннотация.

Химиотерапия бoғ'лиқ периферик нейропатия (КПН) — о'смага қарши даволаш жараёнида енг ко'п учрайдиган ва клиник аҳамиятга ега асоратлардан биридир. Периферик асаб тизимининг зарарланishi қо'лланilган химиотерапевтик препаратлар тури, дозавий yukлама ҳамда bemorning индивидуал сезувчанлигига қараб 30–70% ҳолларда кузатилади. Енг ко'п ҳолларда КПН платинали бирикмалар, таксанлар, винкристин ва протеазома ингибиторлари гуруҳига мансуб дорилар та'сирida ривожланади; улар турлича патогенетик механизmlарга ега. Со'нги yилларда клиницистлар диққатини КПНни даволашда дифференциал yondashув зарурати — ya'ни нейропатия турини, bemorning молекуляр-генетик xususiyatларини, коморбид фонини, химиотерапия режими ва симптомлар динамикасини inobatga olishga қаратмоқда. Xavf darajasini va терапевтик javobни stratifikatsiya қилишнинг замонавий usullari нейропротектив choralar samaradorligini oshirish ҳамда нейропатиянинг bemor hayot sifatiga salbiy ta'sirini kamaytirishga imkon beradi.

Mazkur tadqiqotning maqsadi — КПНning турли shakllariga xos патогенетик механизmlарни tizimlashtirish va bemorning индивидуал xususiyatларини hisobga olgan holda shaxsiylashtirilgan davolash sxemasini ishlab chiqishdir. Tadqiqotda B guruhi vitaminlari, antikonvulsantlar, antidepressantlar, shuningdek, eksperimental yondashuvlar — neyrostimulyatsiya, fitoterapiya va farmakogenetika қо'лlanishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan. Turli терапевтик sxemalarning klinik kontekstdagi samaradorligi tahlil qilindi. Olingan natijalar onkologik bemorlarda нейропатик sindromni boshqarishning shaxsiylashtirilgan strategiyasini amaliyotga joriy etish imkonini beradi, bu esa ularning yashash davomiyligini va hayot sifatini yaxshilashga xizmat qiladi.

Калит so'zlar: химиотерапиядан keyingi нейропатия, онкологик bemorlar, нейротоксиклик, дифференциал yondashув, shaxsiylashtirilgan terapiya, нейропротекtsiya, клиник samaradorlik.

Аннотация.

Химиотерапевтическая периферическая нейропатия (ХПН) представляет собой одно из наиболее частых и клинически значимых осложнений противоопухолевой терапии. Поражение периферической нервной системы наблюдается у 30–70% онкологических пациентов в зависимости от используемых химиопрепаратов, дозовой нагрузки и индивидуальной восприимчивости. Наиболее часто ХПН вызывается препаратами группы платиновых соединений, таксанами, вин-

крестином и ингибиторами протеасом, обладая разнообразными патогенетическими механизмами. В последние годы внимание клиницистов сосредоточено на необходимости дифференцированного подхода к лечению ХПН, учитывающего не только тип нейропатии, но и молекулярно-генетические особенности пациента, коморбидный фон, режим химиотерапии и динамику симптомов. Современные методы стратификации риска и терапевтического ответа позволяют повысить эффективность нейропротективных мероприятий и минимизировать негативное влияние нейропатии на качество жизни больных.

Настоящее исследование направлено на систематизацию патогенетических механизмов различных форм ХПН и разработку персонализированной схемы терапии с учётом индивидуальных характеристик пациента. Представлены данные по применению витаминов группы В, антиконвульсантов, антидепрессантов, а также экспериментальных подходов — нейростимуляции, фитотерапии и фармакогенетики. Проведён анализ эффективности различных схем терапии в клиническом контексте. Результаты работы могут быть использованы для внедрения персонализированной стратегии ведения онкологических больных с нейропатическим синдромом, что способствует повышению их выживаемости и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: химиотерапевтическая нейропатия, онкологические пациенты, нейротоксичность, дифференцированный подход, персонализированная терапия, нейропротекция, клиническая эффективность.

Abstract.

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is one of the most common and clinically significant complications of antitumor therapy. Peripheral nervous system damage is observed in 30–70% of cancer patients, depending on the chemotherapeutic agents used, cumulative dosage, and individual susceptibility. CIPN is most frequently caused by platinum compounds, taxanes, vincristine, and proteasome inhibitors, each exhibiting diverse pathogenic mechanisms. In recent years, clinicians have increasingly emphasized the need for a differentiated approach to CIPN treatment, which considers not only the type of neuropathy but also the patient's molecular-genetic profile, comorbid conditions, chemotherapy regimen, and symptom dynamics. Modern methods of risk stratification and therapeutic response assessment enable more effective neuroprotective strategies and help to minimize the negative impact of neuropathy on patients' quality of life. This study aims to systematize the pathogenic mechanisms of various CIPN forms and to develop an personalized treatment model based on individual patient characteristics. It presents data on the use of B vitamins, anticonvulsants, antidepressants, as well as experimental approaches such as neurostimulation, phytotherapy, and pharmacogenetics. The clinical effectiveness of different treatment regimens is analyzed in context. The findings may support the implementation of a personalized management strategy for cancer patients with neuropathic syndromes, contributing to improved survival outcomes and enhanced quality of life.

Keywords: chemotherapy-induced neuropathy, cancer patients, neurotoxicity, differentiated approach, personalized therapy, neuroprotection, clinical efficacy.

Введение. Химиотерапевтическая периферическая нейропатия (ХПН) представляет собой частое и клинически значимое осложне-

ние противоопухолевого лечения, возникающее вследствие повреждения периферических нервов под действием нейротоксичных препаратов. Частота ХПН варьирует от 30 до

С
А
R
J
I
S
70% в зависимости от вида химиотерапевтических агентов, продолжительности терапии и индивидуальных особенностей пациента. ХПН может проявляться в виде сенсорных, моторных и вегетативных нарушений, оказывая существенное влияние на качество жизни, нарушая повседневную активность и в ряде случаев ограничивая продолжение лечения основного онкологического заболевания. Наиболее часто с ХПН ассоциируются таксаны (паклитаксел, доцетаксел), производные платины (цисплатин, оксалиплатин), винкристин и бортезомиб. Каждый из этих агентов имеет уникальный механизм нейротоксичности, что требует разного подхода к диагностике, оценке степени выраженности и выбору терапии. В условиях развития персонализированной медицины и онконеврологии особое значение приобретает дифференцированный подход, учитывающий как характеристики нейропатии, так и клинико-биологический профиль пациента. Несмотря на усилия, направленные на профилактику и лечение ХПН, до сих пор отсутствуют универсальные, высокоэффективные и безопасные терапевтические схемы. Существующие методы в основном направлены на симптоматическое лечение и не устраняют патогенетическую основу нейропатии. В этом контексте возникает необходимость перехода от обобщённых подходов к персонализированной терапии — клинически структурированной и адаптированной модели ведения пациентов, основанной на стратификации рисков, патогенетических механизмах и доказательной базе эффективности. Настоящее исследование направлено на анализ патогенетических основ различных форм ХПН и построение дифференцированной терапевтической модели. Исследование включало 48 больных с различными онкологическими заболеваниями, получав-

ших химиотерапию с потенциально нейротоксичными агентами. Целью настоящей работы является создание практического алгоритма диагностики и лечения ХПН, учитывающего тип химиопрепарата, клиническую форму нейропатии и индивидуальные характеристики пациента.

Методы исследования. Исследование носило проспективный когортный характер и проводилось на базе онкологического стационара с участием 48 пациентов, находившихся на лечении по поводу злокачественных новообразований и получавших потенциально нейротоксичную химиотерапию. Целью работы являлась оценка выраженности химиотерапевтической периферической нейропатии (ХПН) и эффективности дифференцированных терапевтических подходов в зависимости от клинико-фармакологических и нейрофизиологических характеристик. Критерии включения: наличие подтвержденного онкологического диагноза; проведение минимум 3 курсов химиотерапии с применением таксанов, платиновых производных или винкаалкалоидов; возраст от 18 до 75 лет; письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие выраженной полинейропатии другой этиологии (сахарный диабет, алкоголизм, гипотиреоз и др.); ранее перенесённые неврологические заболевания (инсульт, рассеянный склероз, миастения); отказ от участия. Контрольная группа: Контрольную группу составили 20 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и типу злокачественного новообразования, не получавших химиотерапии либо получавших терапию без выраженной нейротоксичности (например, гормонотерапия или иммунотерапия). Это позволило исключить влияние сопутствующих факторов на развитие нейропатии. Химиотерапевтические режимы: Таксаны

(паклитаксел, доцетаксел) — 22 пациента; Платиновые производные (цисплатин, оксалиплатин) — 18 пациентов; Винкалалкалоиды (винкристин, винбластин) — 8 пациентов.

Диагностика нейропатии: для количественной и качественной оценки ХПН применялись следующие инструменты:

- Шкала NCI-CTCAE (v5.0) — для градации выраженности нейропатии;
- Опросник DN4 (Douleur Neuropathique 4) — для выявления нейропатического компонента боли;
- Шкала боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ);
- Шкала функциональной независимости (FIM) — для оценки влияния симптомов на повседневную активность;
- Электронейромиография (ЭНМГ) — проводилась у всех пациентов до и после 3–4 курсов химиотерапии, с оценкой скорости проведения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам.

Применение дифференцированного подхода: Пациенты были разделены на группы по типу выявленной нейропатии (сенсорная, мотор-

ная, вегетативная, смешанная) и уровню тяжести. На основании этих данных разрабатывались индивидуализированные схемы терапии с применением:

9. витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин),
- антиконвульсантов (габапентин, прегабалин),
- антидепрессантов (дулоксетин, амитриптилин),
- местных средств (капсаицин 8%, лидокаиновые пластыри),
- нефармакологических методов (физиотерапия, нейростимуляция, рефлексотерапия).

Результаты. 1. Общая характеристика выборки:

В исследовании приняли участие 48 пациентов (28 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 32 до 71 года (средний возраст — $54,3 \pm 9,1$ года). Наиболее частыми онкологическими диагнозами были:

- рак молочной железы — 18 случаев (37,5%);
- колоректальный рак — 11 (22,9%);
- рак легкого — 9 (18,8%);
- лимфома — 6 (12,5%);
- другие (рак яичников, саркомы) — 4 (8,3%).

2. Распределение по типу химиотерапии и препаратам

Химиопрепарат	Кол-во пациентов	Процент %
Паклитаксел / Доцетаксел	22	45,8
Цисплатин / Оксалиплатин	18	37,5
Винкристин / Винбластин	8	16,7

3. Частота и типы нейропатии: По данным шкалы NCI-CTCAE v5.0 после 3 и более курсов терапии:

Легкая (степень 1) — 14 пациентов (29,2%);

Умеренная (степень 2) — 21 пациент (43,8%);

Тяжёлая (степень 3) — 10 пациентов (20,8%);

Крайне тяжёлая (степень 4) — 3 пациента (6,2%).

По характеру выявленных расстройств:

Тип полинейропатии	Кол-во пациентов	Примечания
Сенсорная	30	Парестезии, онемение, жгучая боль

Смешанная (сенсо-моторная)	12	Нарушения походки, слабость, гипорефлексия
Вегетативная	6	Ортостатическая гипотензия, потливость

4. Результаты ЭНМГ: у 41 пациента (85,4%) наблюдалось снижение скорости проведения возбуждения (СППВ) по чувствительным волокнам, у 17 (35,4%) — также по двигательным. Выраженность изменений коррелировала со степенью нейропатии по шкале NCI-CTCAE ($r = 0,64$, $p < 0,01$).

5. Терапевтические стратегии и их эффективность: Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от тяжести симптомов и клинической формы ХПН:

Лёгкая степень ($n = 14$): витамины группы В, физиотерапия — улучшение состояния в 10 из 14 случаев (71,4%). Умеренная степень ($n = 21$): добавлен габапентин или прегабалин — значимое снижение болевого синдрома по шкале DN4 (с 6,4 до 3,1, $p < 0,01$). Тяжёлая степень ($n = 13$): комплексная терапия с антидепрессантами (дулоксетин), местными средствами (капсаицин 8%) и нейростимуляцией — клиническое улучшение зарегистрировано у 9 пациентов (69,2%).

Сравнительный анализ до и после терапии показал достоверное улучшение по следующим параметрам: снижение тяжести симптомов по NCI-CTCAE ($p < 0,001$), уменьшение боли по ВАШ (среднее значение с 6,2 до 3,7, $p < 0,01$), увеличение функциональной независимости по шкале FIM ($p < 0,05$).

6. Сравнение с контрольной группой. В контрольной группе у 2 пациентов (10%) отмечались транзиторные сенсорные жалобы без объективных признаков нейропатии. По данным ЭНМГ, значимых отклонений выявлено

не было. Различия между основной и контрольной группами по всем шкалам были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Дискуссия. Результаты настоящего исследования подтверждают высокую распространённость и клиническую значимость химиотерапевтической периферической нейропатии (ХПН) у пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Полученные данные соответствуют опубликованным ранее результатам, согласно которым частота ХПН варьирует от 30 до 70%, достигая максимальных значений при применении таксанов, платиновых производных и винкаалкалоидов (Seretny et al., 2014; Sisignano et al., 2014). Преобладание сенсорной формы ХПН (62,5%) в нашей выборке также согласуется с механизмами нейротоксичности, характерными для большинства цитостатиков. Так, например, оксалиплатин вызывает накопление в задних корешках и ганглиях спинномозговых нервов с последующим нарушением сенсорной проводимости. В то время как винкристин преимущественно повреждает микротрубочки в аксонах, что объясняет более частое развитие моторно-сенсорной и вегетативной симптоматики. Оценка степени нейропатии с применением комплексного нейрофункционального и клинического подхода (опросники, шкалы, ЭНМГ) позволила достоверно установить зависимость между тяжестью ХПН и типом химиотерапии. Это подтверждает целесообразность ранней стратификации пациентов по риску нейропатии до начала лечения. Особое внимание заслу-

живает эффективность предложенного дифференцированного подхода к терапии. У пациентов с лёгкой и умеренной степенью нейропатии применение витаминов группы В и габапентиноидов обеспечило положительную динамику в большинстве случаев. Эти результаты соответствуют международным данным, согласно которым прегабалин и габапентин обладают умеренной эффективностью в лечении нейропатической боли у онкобольных (Smith et al., 2013). У пациентов с тяжёлой формой нейропатии добавление дулоксетина (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) позволило достичь выраженного снижения болевого синдрома и улучшения качества жизни. Эти данные подтверждают рекомендации ASCO (2020), согласно которым дулоксетин является препаратом первой линии при выраженной нейропатической боли, связанной с химиотерапией. Одним из ключевых аспектов настоящего исследования стала попытка построения персонализированной терапевтической модели — структурированного алгоритма, позволяющего клиницисту учитывать не только клинические проявления, но и фармакологический профиль препарата, индивидуальные особенности пациента, результаты нейрофизиологического мониторинга. Такой подход обеспечивает персонализированное ведение и может быть интегрирован в общую онкологическую тактику. Следует отметить, что несмотря на достигнутые положительные результаты, лечение ХПН остаётся сложной задачей. Отсутствие универсальных методов профилактики, ограниченная эффективность 7. имеющихся средств и риск кумулятивной 8. нейротоксичности требуют дальнейших исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов поражения периферических нервов и разработку таргетных нейропротективных средств. К числу ограничений

настоящего исследования можно отнести относительно небольшую выборку, гетерогенность онкологических диагнозов и различия в химиотерапевтических режимах, что снижает степень стандартизации результатов. Тем не менее, выявленные зависимости и положительная динамика у пациентов с разными типами ХПН позволяют утверждать, что дифференцированный подход имеет клиническую ценность и может быть рекомендован к более широкому внедрению.

Заключение. Химиотерапевтическая периферическая нейропатия (ХПН) остаётся одним из наиболее распространённых и тяжёлых побочных эффектов противоопухолевого лечения, существенно влияющим на качество жизни пациентов и нередко ограничивающим возможности продолжения терапии. Результаты настоящего исследования подтверждают высокую частоту ХПН при применении таксанов, платиновых соединений и винкаалкалоидов, с преобладанием сенсорной и смешанной форм поражения. Применение комплексной диагностики с использованием клинических шкал и нейрофизиологических методов позволило обеспечить высокую чувствительность выявления ХПН на ранних стадиях. Включение контрольной группы дало возможность чётко разграничить нейропатию, связанную с химиотерапией, от других неврологических состояний. Главным достижением работы стало обоснование и практическая реализация дифференцированного подхода к терапии ХПН, который основывается на:

1. типе применяемого химиопрепарата;
2. клинической форме и степени выраженности нейропатии;
3. результатах ЭНМГ и шкального тестирования;
4. индивидуальных особенностях пациента.

Разработанный персонализированный алгоритм ведения пациентов с ХПН продемонстрировал клиническую эффективность, позволяя добиться достоверного улучшения симптомов у большинства больных, особенно при раннем вмешательстве. Подбор терапии на основе типа нейропатии (сенсорная, моторная, вегетативная) и выраженности симптомов обеспечил повышение функциональной независимости и снижение болевого синдрома.

Полученные данные могут быть положены в основу стандартизации подходов к лечению ХПН в рамках онкологической помощи. Алгоритм, предложенный в исследовании, может служить моделью для включения в клинические рекомендации по supportive care у онкологических больных. В дальнейшем требуется расширение выборки и проведение многоцентровых исследований для верификации и масштабирования результатов.

Список литературы

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):2461–2470.
2. Sisignano M., Baron R., Scholich K., Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(12):694–707.
3. Hershman D. L., Lacchetti C., Dworkin R. H., et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325–3348.
4. Smith E. M. L., Pang H., Cirrincione C., et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *JAMA*. 2013;309(13):1359–1367.
5. Flatters S. J. L., Dougherty P. M., Colvin L. A. Clinical and preclinical perspectives on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): A narrative review. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):737–749.
6. Quasthoff S., Hartung H. P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol*. 2002;249(1):9–17.
7. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A. J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: Diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol*. 2012;14(Suppl 4):iv45–iv54.
8. Park S. B., Goldstein D., Krishnan A. V., et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(6):419–437.
9. Miltenburg N. C., Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(7):872–882.
10. Pachman D. R., Watson J. C., Loprinzi C. L. Therapeutic strategies for cancer treatment-related peripheral neuropathies. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15(4):567–580.