



© С.А. Наталенко^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, С.И. Кутукова^{1,3}, С.М. Малышев⁴,
Н.П. Беляк^{1,2}, Л.А. Ксанаева¹, А.А. Грудникова¹

Оптимизированный подход в ранней диагностике оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии у пациентов с метастатическим колоректальным раком

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова — филиал Федерального государственного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Sofia A. Natalenko^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Svetlana I. Kutukova^{1,3}, Stanislav M. Malyshev⁴,
Natalia P. Belyak^{1,2}, Leila A. Ksanaeva², Alina A. Grudnikova²

An Optimized Approach for Early Detection of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Metastatic Colorectal Cancer Patients

¹St. Petersburg State University, Saint Petersburg, the Russian Federation

²SPb SBIH “City Clinical Oncology Dispensary”, St. Petersburg, the Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Polenov Neurosurgical Institute — a branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия (ОИПН) является одним из наиболее частых осложнений оксалиплатин-содержащей химиотерапии. Она плохо поддается коррекции и может приобретать хроническое течение. Несмотря на высокую частоту осложнения, оптимальные методы профилактики и лечения ОИПН до настоящего времени не разработаны.

Цель. Разработка и внедрение в клиническую практику онколога метода выявления ранних признаков ОИПН для своевременного направления пациента под наблюдение невролога.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ данных 57 пациентов с метастатическим колоректальным раком IV стадии, ранее не получавших химиотерапию, которым было запланировано лечение по схеме mFOLFOX6. Оценка нейропатии выполнялась с использованием шкалы нейропатического дисфункционального счета (НДС) и градуированного камертона. В качестве подтверждающего инструмента применяли опросник EORTC QLQ-CIPN20. Первичной конечной точкой являлось выявление статистически значимых изменений по шкалам, указывающих на развитие ранней нейропатии.

Результаты. Уже после первого цикла химиотерапии выявлены статистически значимые изменения по сенсорной шкале EORTC QLQ-CIPN20 ($p < 0,001$), рост баллов по НДС и снижение вибрационной чувствительности. Снижение показателя вибрационной чувствительности между 1-м и 2-м циклами составило две условные единицы. ОИПН различной степени зарегистрирована у 93 % пациентов;

Introduction. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OIPN) is one of the most common and challenging adverse effects of oxaliplatin-based chemotherapy. It is difficult to manage and may lead to chronic symptoms. Despite its high incidence, optimal strategies for its prevention and management remain undefined.

Aim. To develop and implement a method for the early detection of OIPN in clinical oncology practice, facilitating timely referral of the patient to a neurologist for monitoring.

Materials and Methods. A prospective study was conducted involving 57 chemotherapy-naïve patients with stage IV metastatic colorectal cancer scheduled to receive the mFOLFOX6 regimen (\pm targeted therapy). Neuropathy was serially assessed using the Neuropathy Disability Score (NDS) and a graduated 128-Hz Rydel-Seiffer tuning fork. The EORTC QLQ-CIPN20 questionnaire served as a confirmatory patient-reported outcome measure. The follow-up period was 22 months. The primary endpoint was the detection of statistically significant changes indicating early neuropathy.

Results. Statistically significant signs of neuropathy were detected as early as after the first chemotherapy cycle, including changes in the sensory subscale of the EORTC QLQ-CIPN20 ($p < 0.001$), increased NDS scores, and a decreased vibration perception threshold. The vibration threshold decreased by 2 arbitrary units between cycles 1 and 2. OIPN of any grade developed in 93% of patients, with a chronic form

хроническая форма развилась у 84,9 %. Ранние признаки нейропатии в среднем предшествовали появлению клинически значимых жалоб на два цикла. Медиана редукции дозы оксалиплатина соответствовала 5-му циклу.

Вывод. Оценка вибрационной чувствительности позволяет выявлять ОИПН на ранних этапах лечения и может применяться онкологами в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия; нейропатический дисфункциональный счет (НДС); вибрационная чувствительность

Для цитирования: Наталенко С.А., Орлова Р.В., Кутукова С.И., Беляк Н.П., Малышев С.М., Ксанаева Л.А., Грудникова А.А. Оптимизированный подход в ранней диагностике оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии у пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 134-143.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2490>

✉ Контакты: Наталенко Софья Александровна, 79818438953@yandex.ru

Введение

Периферическая нейропатия — это состояние повреждения микротубулярной архитектоники аксонов, проявляющееся чувствительными, двигательными, трофическими и вегетативно-сосудистыми нарушениями в конечностях [1, 15]. Химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) является вторым по распространённости побочным эффектом химиотерапии после гематологической токсичности; её частота составляет от 68 до 90 % случаев [2–3].

К нейротоксичным противоопухолевым агентам относят препараты, нарушающие деление клетки (паклитаксел, доцетаксел, абраксан, винкристин, винорельбин, иксабипелон), платиновые производные (оксалиплатин, цисплатин, карбоплатин), таргетный агент (бортезомиб), иммуномодулятор (талидомид).

Оксалиплатин — цитостатический препарат алкилирующего типа действия, входящий в основные химиотерапевтические схемы. Оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия (ОИПН) является основной причиной снижения дозы оксалиплатина или раннего прекращения терапии [5]. К факторам риска ОИПН относят старший возраст, женский пол, сахарный диабет, анемию, гипомагниемию, хроническое злоупотребление алкоголем, ожирение и высокую кумулятивную дозу оксалиплатина [6].

Клиническая картина сводится к дистальной симметричной аксональной полинейропатии с нарушениями чувствительности характерного паттерна («носочки», «чулки», «перчатки»), периферическим парезом и вегетативными нарушениями (табл. 1). Сенсорные симптомы обычно развиваются раньше двигательных. Вероятность поражения периферических нервов зависит от их длины: первоначально поражаются дистальные участки, а по мере увеличения кумулятив-

in 84.9 %. These early objective signs preceded clinically significant patient-reported symptoms by a median of two cycles. The median cycle for oxaliplatin dose reduction was the 5th.

Conclusion. Assessment of vibration perception using a graduated tuning fork enables the early detection of OIPN during treatment and can be feasibly incorporated into routine clinical practice by oncologists.

Keywords: oxaliplatin-induced peripheral neuropathy; Neuropathy Disability Score (NDS); vibration perception threshold

For Citation: Sofia A. Natalenko, Rashida V. Orlova, Svetlana I. Kutukova, Stanislav M. Malyshev, Natalia P. Belyak, Leila A. Ksanaeva, Alina A. Grudnikova. An optimized approach for early detection of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in metastatic colorectal cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 134-143.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2490>

ных доз симптомы прогрессируют и распространяются на более проксимальные отделы.

По срокам возникновения выделяют острую ОИПН, развивающуюся вскоре после введения химиопрепаратов и достигающую максимальной выраженности в течение нескольких дней или недель; подострую — с нарастанием симптомов в течение нескольких недель, но не более двух месяцев; хроническую — с развитием симптомов в течение многих месяцев и лет; а также рецидивирующую форму [15]. Частота острой ОИПН различной степени тяжести колеблется от 4 до 98 % случаев, что объясняется особенностями терапевтических подходов и чувствительностью диагностических методов [7, 8].

Отличительной чертой острой оксалиплатиновой нейротоксичности, по сравнению с другими платиновыми производными, является холодовая аллодиния. Пациенты предъявляют жалобы на покалывание или «мурашки» в периоральной области, глотке, гортани либо дистальных отделах конечностей при употреблении холодных напитков или контакте с холодным воздухом. Аналогичные ощущения возникают в кончиках пальцев кистей и стоп при контакте с холодными предметами или водой [9].

Мишенью нейротоксических эффектов платиновых производных являются псевдоуниполярные нейроны задних корешков спинномозговых нервов, поэтому в патогенетическом отношении ОИПН протекает по типу нейропатии и не обязательно следует классическому для полинейропатий преимущественно дистальному паттерну. Двигательные и вегетативные нарушения при ОИПН встречаются реже и выражены в меньшей степени, чем сенсорные [10].

По данным литературы, через год после окончания химиотерапии признаки ОИПН сохраняются у 45 % пациентов, а через три года — у 32 % [11]. Несмотря на снижение частоты стойких неврологических нарушений с увеличением

Таблица 1. Клинические проявления ХИПН [4]

Нарушения чувствительности	Вегетативная дисфункция	Двигательные расстройства
Симптомы выпадения - гипестезия - сенситивная атаксия - парестезии - гиперестезия Симптомы раздражения - дизестезия - гиперпатия Нейропатическая боль	Вазомоторные нарушения Расстройства потоотделения Повреждение придатков кожи Нестабильность артериального давления Дисфункция ЖКТ Нарушение функции тазовых органов	Периферический парез, преимущественно дистальный Мышечная гипотрофия Гипо-/арефлексия Фасцикуляции Крампи

Table 1. Clinical manifestations of CIPN [4]

Sensory disturbances	Autonomic dysfunction	Motor disorders
Negative (Deficit) Symptoms – Hypesthesia – Sensory ataxia – Paresthesia – Hyperesthesia Positive (Irritative) Symptoms – Dysesthesia – Hyperpathy Neuropathic pain	Vasomotor instability Sudomotor changes Skin adnexa damage Blood pressure instability Gastrointestinal dysfunction Pelvic organ dysfunction	Peripheral paresis, predominantly distal Muscle hypotrophy Hypo-/areflexia Fasciculations Cramps

времени наблюдения, они остаются существенным фактором, ухудшающим качество жизни пациентов и повышающим риск падений и инвалидизации [5].

Несмотря на высокую распространённость ОИПН у онкологических пациентов, единые критерии и алгоритмы диагностики к настоящему времени не выработаны. В клинической практике используют опросники, а также различные методы клинического и инструментального обследования, при этом результаты этих подходов могут слабо коррелировать между собой [12, 13].

К «объективным» методам диагностики ОИПН в первую очередь относят стандартный неврологический осмотр, включающий исследование тактильной, болевой, температурной и вибрационной чувствительности. Диагностическая ценность таких инструментальных методов, как количественное сенсорное тестирование, электронейромиография или биопсия кожи, требует дальнейшего изучения и подтверждения информативности [14].

Общепринятым инструментом оценки ОИПН являются критерии степени периферической нейропатии Национального института рака США (СТСАЕ, версия 5.0). В адаптированных практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) выделяют степени: 1-я — бессимптомное течение, требующее наблюдения; 2-я — умеренно выраженные симптомы, ограничивающие повседневную активность; 3-я — выраженные симптомы, существенно нарушающие жизнедеятельность; 4-я — жизнеугрожающее состояние, требующее срочного медицинского вмешательства. По данным литературы, ОИПН 1-й степени встречается

в 21–94 % случаев, 2-й — в 5–42 %, 3–4-й — в 3–19 % случаев [11].

Для диагностики периферической нейропатии предложены «Шкала симптомов нейропатии» (Neuropathy Symptom Score, NSS), а также оксалиплатин-специфичные шкалы — «Шкала Санофи» и «Шкала Леви» [15]. Это указывает на то, что онколог выявляет признаки нейропатии преимущественно при активном сборе жалоб, уточняя возможные сенсорные симптомы.

Наиболее распространённым в мировой практике является опросник EORTC QLQ-CIPN20, включающий 20 вопросов для оценки сенсорной, моторной и вегетативной функций периферической нервной системы. Выраженность симптомов оценивается по шкале от 1 до 4, где 1 соответствует их отсутствию, а 4 — выраженному проявлению; для интерпретации результатов суммируют баллы по каждому модулю [17].

В практике неврологов широко применяется шкала нейропатического дисфункционального счёта (НДС, Neuropathy Disability Score — NDS), представляющая собой клинический инструмент оценки тяжести периферической нейропатии и включающая элементы рутинного осмотра: оценку ахиллова рефлекса, вибрационной, температурной и болевой чувствительности [18]. Максимальный суммарный балл составляет 10; значения NDS 3–5 соответствуют лёгкой, 6–8 — умеренной, 9–10 — тяжёлой нейропатии [19].

Согласно рекомендациям RUSSCO, к модификации дозы химиопрепаратов следует приступить при второй степени периферической нейропатии [15]. Однако этой степени уже соответствуют клинически значимые проявления, ухудшающие качество жизни и снижающие приверженность лечению. До этого момента па-

циенты часто не придают значения слабовыраженным симптомам, особенно при их регрессе между циклами терапии.

Рекомендации подчёркивают необходимость участия невролога практически на всех этапах ведения пациентов с признаками ХИПН [15]. С учётом частоты развития нейропатии регулярное наблюдение невролога потенциально может потребоваться каждому второму пациенту, получающему химиотерапию [20], что в условиях крупных онкологических центров реализовать затруднительно.

В связи с этим представляется важным поиск объективного и доступного клиническому онкологу метода быстрой регистрации ранних признаков нейропатии, который может служить основанием для своевременного направления пациента к неврологу и начала профилактических мероприятий при ХИПН. Цель — разработка и внедрение в клиническую практику онколога метода выявления ранних признаков оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии.

Материалы и методы

В рамках представленного исследования проводился проспективный анализ данных 57 пациентов.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- колоректальный рак IV стадии;
- отсутствие предшествующей химиотерапии;
- соматический статус по шкале ECOG от 0 до 2 на момент начала первой линии лечения по схеме mFOLFOX6 с возможной дополнительной таргетной терапией анти-EGFR- или анти-VEGF-препаратами;
- показатель порога вибрационной чувствительности (ПВЧ) на градуированном камертоне 8 УЕ (условных единиц), соответствующий нормальной вибрационной чувствительности.

Критерии невключения:

Критериями невключения являлось наличие состояний или сопутствующей патологии (сахарного диабета, дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и т. д.), негативно влияющих на состояние и функцию периферических нервных окончаний, уровень вибрационной чувствительности на градуированном камертоне ниже 8 УЕ до начала системного лечения.

Оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия и её степень определялись при опросе пациента накануне каждого цикла химиотерапии в соответствии с рекомендациями по диагностике RUSSCO. Все пациенты, включённые в исследование, накануне каждого цикла осматривались в рамках шкалы НДС с ис-

пользованием градуированного камертона. Для дополнительной диагностики состояния периферических нервных окончаний использовался опросник EORTC QLQ-CIPN20.

При планировании исследования авторы отметили, что изменения баллов по шкале НДС в основном происходят за счёт снижения вибрационной чувствительности. Наличие градуировки на камертоне обеспечивает объективизацию данных, чего, по мнению авторов, недостаточно при исследовании температурной, тактильной и болевой чувствительности. Дополнительным преимуществом оценки вибрационной чувствительности для рутинной клинической практики является простота и короткая продолжительность процедуры. В связи с этим было принято решение отдельно изучить и проанализировать изменения вибрационной чувствительности пациентов на фоне оксалиплатин-содержащей химиотерапии.

Оценка чувствительности выполнялась в первый день каждого цикла перед началом введения химиопрепаратов посредством заполнения пациентами опросников EORTC QLQ-CIPN20 и осмотра пациента с целью определения наличия и степени выраженности периферической нейропатии по шкале нейропатического дисфункционального счёта с использованием градуированного камертона. Опросники выдавались пациентам врачом-исследователем при поступлении в отделение химиотерапии; пациенты заполняли их перед беседой с лечащим врачом. Далее лечащий врач проводил рутинный осмотр и принимал решение о введении химиопрепаратов и их дозировках на основании жалоб пациента и в соответствии с клиническими рекомендациями. Во время ожидания приготовления химиопрепаратов проводился осмотр по шкале НДС с измерением вибрационной чувствительности в трёх точках: на лучезапястном суставе, медиальной лодыжке и первом плюснефаланговом суставе.

Методика оценки порога вибрационной чувствительности градуированным камертоном 128 Гц (Rydel – Seiffer)

1. Камертон приводился в вибрацию лёгким ударом по мягкой поверхности.
2. Основание вибрирующего камертона прикладывалось к костным выступам.
3. Пациента просили сообщить момент прекращения ощущения вибрации.
4. Одновременно врач отслеживал продолжительность колебаний по шкале, нанесённой на градуированный камертон, которая отражает уровень вибрационной чувствительности в условных единицах (от 0 до 8) [21].

Результаты опросников EORTC QLQ-CIPN20 и шкалы нейропатического дисфункционально-

го счёта на протяжении всего исследования не сообщались лечащему врачу пациента. После завершения системного лечения наблюдение за состоянием периферических нервных окончаний пациентов было продолжено с регулярностью очных осмотров один раз в месяц.

Характеристика больных

Все пациенты получали системное противоопухолевое лечение и находились под динамическим наблюдением после его завершения в ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Исследование началось в ноябре 2022 г., сбор данных выполнен в сентябре 2024 г. Общий период наблюдения составил 22 мес.

Средний возраст участников составил $63 \pm 9,49$ года (95 % ДИ 60,63–64,66). Среди исследуемых пациентов было 30 мужчин (52,63 %) и 27 женщин (47,37 %).

Все пациенты получали химиотерапию по схеме mFOLFOX6. Из них 47 (82,46 %) пациентам назначена таргетная терапия: анти-EGFR-препарат (цетуксимаб) — 21 (44,68 %) пациенту, анти-VEGF-препарат (бевацизумаб) — 26 (55,32 %) пациентам.

Результаты

Острая оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия на фоне системной химиотерапии по схеме mFOLFOX6 ± моноклональные антитела выявлена у 53 (93 %) пациентов из 57 включённых; у четырех (7 %) клинических признаков поражения периферических нервных окончаний не обнаружено.

Из 53 пациентов у девяти (16,98 %) диагностирована ОИПН первой степени, у 32 (60,38

%) — второй степени, у 12 (22,64 %) — третьей степени.

Острая ОИПН разрешилась у шести (11,33 %) пациентов и перешла в хроническую форму у 45 (84,90 %) пациентов. Статус периферической нейропатии остался неизвестным у двух (3,77 %) пациентов в связи со смертью от осложнений основного заболевания через 3 и 7,5 мес. после завершения первой линии лечения.

В ходе наблюдения у 20 пациентов степень периферической нейропатии сохранялась без изменений, у 28 пациентов снизилась, у семи пациентов повысилась; при этом у трех пациентов периферическая нейропатия была зарегистрирована уже после завершения химиотерапии. На момент окончания исследования из 48 пациентов с хронической ОИПН у 25 (52,08 %) выраженность симптомов соответствовала первой степени, у 15 (31,25 %) — второй степени, у 8 (16,67 %) — третьей степени.

Для оценки динамики показателей шкал опросника EORTC QLQ-CIPN20 и шкалы НДС был использован двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана и расчёт p-value. Метод позволил выявить значимые изменения оценок по шкалам опросника EORTC QLQ-CIPN20 по мере увеличения количества полученных циклов химиотерапии.

При анализе динамики сенсорной шкалы опросника EORTC QLQ-CIPN20 после первого цикла химиотерапии зарегистрировано значимое нарастание выраженности нарушений чувствительности. На первом цикле химиотерапии у всех пациентов отмечена одинаковая минимально возможная оценка по сенсорной шкале — 9 баллов. Ко второму циклу наблюдалось распределение значений: у части пациентов

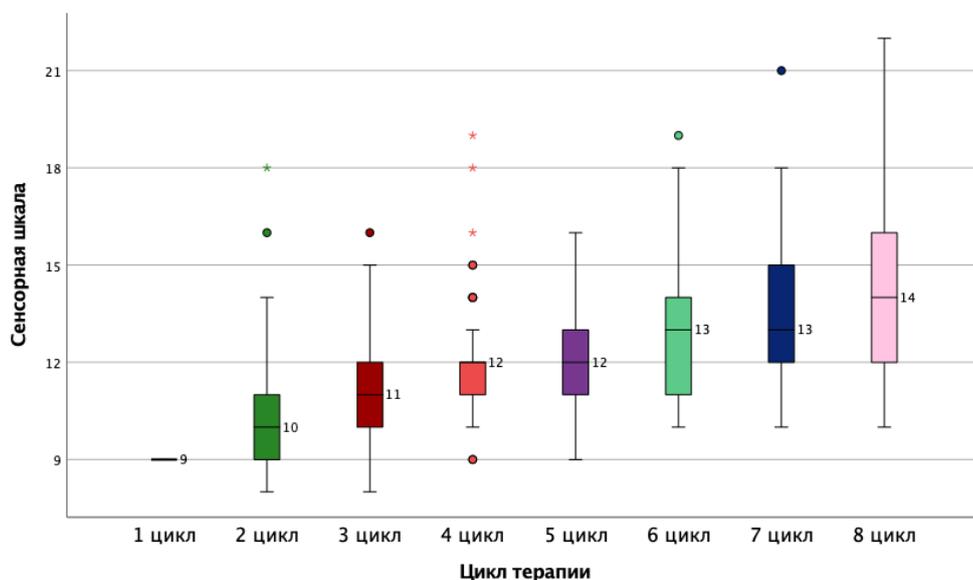


Рис. 1. Изменение оценки по сенсорной шкале опросника EORTC QLQ-CIPN20 в исследуемой выборке
Fig. 1. Changes in sensory scale scores of the EORTC QLQ-CIPN20 questionnaire in the study sample over time

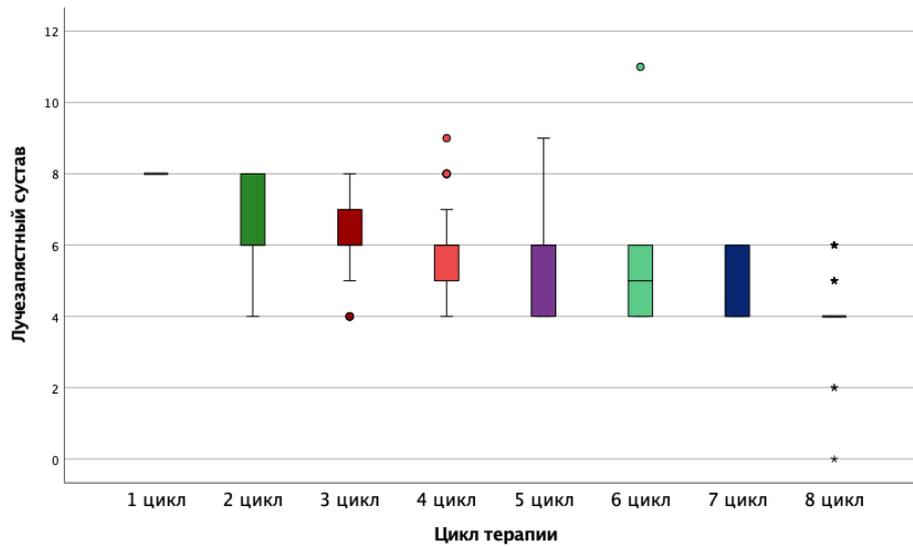


Рис. 2. Изменение ПВЧ на лучезапястном суставе на фоне химиотерапии по схеме mFOLFOX6 ± таргетная терапия
 Fig. 2. Changes in vibration perception threshold (VPT) at the wrist during mFOLFOX6 (± targeted) chemotherapy

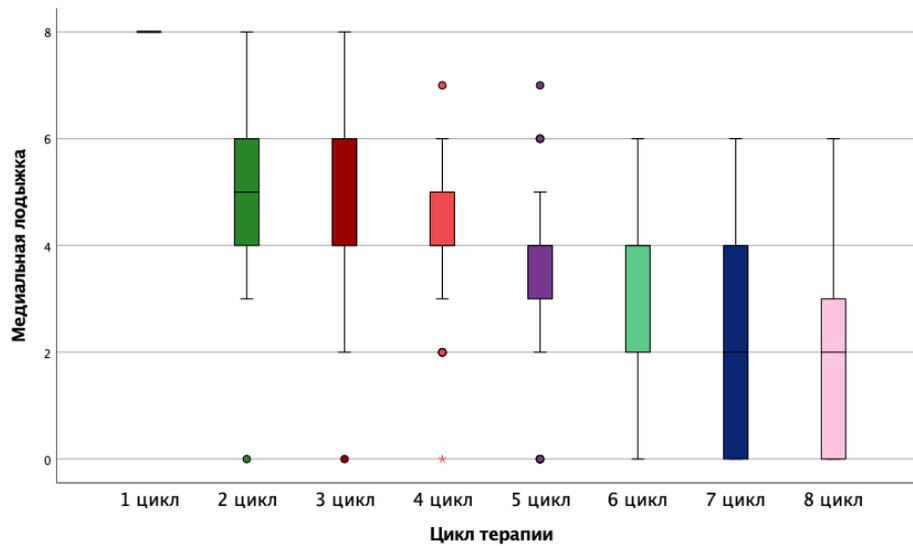


Рис. 3. Изменение ПВЧ на медиальной лодыжке на фоне химиотерапии по схеме mFOLFOX6 ± таргетная терапия
 Fig. 3. Changes in VPT at the medial malleolus during mFOLFOX6 (± targeted) chemotherapy

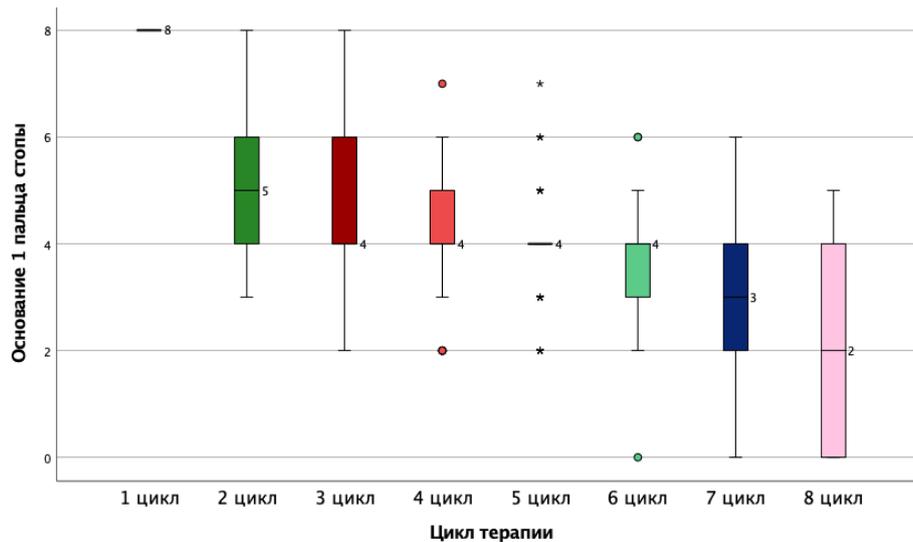


Рис. 4. Изменение ПВЧ на первом плюснефаланговом суставе на фоне химиотерапии по схеме mFOLFOX6 ± таргетная терапия
 Fig. 4. Changes in VPT at the first metatarsophalangeal joint during mFOLFOX6 (± targeted) chemotherapy

клинические проявления нейропатии отсутствовали, и количество баллов оставалось прежним, тогда как у других выраженность симптомов приводила к увеличению суммарного балла до 18. Медиана при этом оставалась близкой к норме — 10 [Q1; Q3: 9; 11] ($p < 0,00001$); 75 % пациентов набрали не более двух дополнительных баллов.

Попарное сравнение баллов моторной шкалы опросника EORTC QLQ-CIPN20 за каждый цикл химиотерапии выявило следующие закономерности: медиана моторной шкалы перед пятым циклом составила 10 [min–max: 7–14], [Q1; Q3: 9; 11], тогда как перед четвертым циклом — 9 [min–max: 7–20]. Разница была значимой ($p < 0,00001$), что свидетельствует об увеличении частоты жалоб на двигательные нарушения после четвертого цикла химиотерапии.

Попарное сравнение баллов вегетативной шкалы опросника EORTC QLQ-CIPN20 показало, что первое значимое нарастание нарушений происходит после шестого цикла химиотерапии. Перед седьмым циклом у части пациентов изменения по вегетативной шкале отсутствовали, тогда как у других значения достигали максимальной суммы семь баллов [min–max: 2–7]. При этом у 75 % пациентов к седьмому циклу отмечено увеличение показателей вегетативной шкалы на два балла [Q1; Q3: 2; 4]. Медиана баллов автономной шкалы перед седьмым циклом составила четыре, а перед шестым циклом — три [min–max: 2–7] ($p < 0,00001$).

Медианные значения шкалы НДС по каждому циклу химиотерапии сравнены попарно. Значимое увеличение баллов было зафиксировано перед вторым циклом ($p < 0,00001$). Медиана значений шкалы на этом этапе составила четыре [Q1; Q3: 1; 5], тогда как перед началом терапии медиана равнялась 0 [min–max: 0–0].

При попарном сравнении медиан ПВЧ (порог вибрационной чувствительности) на лучезапястном суставе первое значимое снижение показателя было отмечено уже после первого цикла химиотерапии. Медиана значений градуированного камертона на лучезапястном суставе перед вторым циклом составила 7 УЕ [min–max: 4–8], [Q1; Q3: 6; 8], тогда как перед началом терапии медиана составляла 8 УЕ [min–max: 8–8], [Q1; Q3: 8; 8] ($p < 0,00001$).

Значимое снижение медианы значений ПВЧ на медиальной лодыжке было зафиксировано после первого цикла оксалиплатин-содержащей схемы. Медиана показателя перед вторым циклом составила 4,5 УЕ [min–max: 3–8], [Q1; Q3: 4; 6], тогда как перед началом терапии этот показатель составлял 8 УЕ [min–max: 8–8], [Q1; Q3: 8; 8] ($p < 0,00001$).

Значимое снижение медианы значений ПВЧ на первом плюснефаланговом суставе было отмечено уже после первого цикла химиотерапии. Медиана показателя перед вторым циклом составила 5 УЕ [min–max: 4–8], [Q1; Q3: 4; 6], тогда как перед началом лечения этот показатель составлял 8 УЕ [min–max: 8–8], [Q1; Q3: 8; 8] ($p < 0,00001$).

Медиана цикла регистрации в медицинской документации жалоб пациента на клинически значимые симптомы периферической нейропатии составила три [2–5], тогда как медиана цикла редукции дозы оксалиплатина соответствовала пятому циклу [4–7].

Исходя из вышеописанных результатов, можно отметить, что первые значимые изменения ПВЧ зарегистрированы между первым и вторым циклами оксалиплатин-содержащей химиотерапии. Для определения пороговых значений снижения уровня ПВЧ перед вторым циклом, свидетельствующих о начале развития полинейропатии, был использован индекс Юдена (Youden's index). Согласно результатам анализа, оптимальное пороговое значение снижения показателей ПВЧ (дельта) составило два балла для всех трёх анатомических точек измерения. При этом площадь под кривой (AUC) для дистального конца лучевой кости составила 0,566, для головки первой плюсневой кости — 0,642, а для медиальной лодыжки — 0,653; p -value $< 0,05$.

Дельта снижения показателя вибрационной чувствительности на дистальном конце лучевой кости, первом плюснефаланговом суставе и медиальной лодыжке между первым и вторым циклами оксалиплатин-содержащей схемы лечения составила 2 УЕ.

Уже после первого цикла химиотерапии по схеме mFOLFOX6 ± TT зарегистрированы значимые отклонения ПВЧ в рамках шкалы NDS и по сенсорной шкале опросника EORTC QLQ-CIPN20. Эти изменения предшествовали предъявлению активных жалоб и редукции дозы оксалиплатина.

Обсуждение

Основной результат настоящего исследования, проведённого на базе одного клинического центра и отражающего опыт реальной клинической практики, заключается в подтверждении диагностической значимости простых и доступных методов — прежде всего оценки вибрационной чувствительности, дополненной сенсорной шкалой опросника EORTC QLQ-CIPN20, — для выявления ранних признаков ОИПН. Вибрационная шкала градуированного камертона продемонстрировала высокую чувствительность уже после первого цикла химиотерапии. Это

подтверждает данные ряда авторов о том, что субъективные жалобы пациентов могут появляться значительно позже первых объективных неврологических изменений [8, 11].

Дельта снижения вибрационного порога во всех трёх анатомических зонах измерения составила 2 УЕ, что, по нашему мнению, может рассматриваться как простой и воспроизводимый критерий раннего выявления нейротоксичности. Своевременная диагностика начальных отклонений функции периферических нервов может служить основанием для раннего направления пациента к неврологу, началу профилактических мероприятий ОИПН и, потенциально, способствовать более успешной профилактике хронической нейропатии. Указанное значение отражает клинически значимое изменение и может быть использовано в качестве порогового показателя при формировании алгоритмов раннего реагирования.

Нарастание симптомов по моторной и автономной шкалам опросника EORTC QLQ-CIPN20 наблюдалось на более поздних этапах лечения — после 4–5-го и шестого циклов химиотерапии, что соответствует патофизиологическим представлениям об ОИПН, согласно которым сенсорные волокна поражаются первыми [9].

Наличие значимого снижения ПВЧ на трёх исследуемых участках, начиная со второго цикла терапии, подчёркивает потенциальную роль градуированного камертона как инструмента объективизации сенсорных нарушений. В отличие от оценки температурной и болевой чувствительности, выполняемой менее стандартизированными методами. Вибрационная чувствительность представляет собой количественный параметр с возможностью градуации, что согласуется с данными исследований, подчёркивающих необходимость инструментальной верификации ОИПН [7].

Ограничения исследования

Несмотря на полученные значимые результаты, исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации данных. Объём выборки составил 57 пациентов, что отражает условия реальной клинической практики, однако ограничивает возможности более детальной стратификации пациентов по подгруппам. Проведение исследования в одном клиническом центре также может снижать универсальность полученных выводов.

Методика оценки вибрационной чувствительности с использованием градуированного камертона, несмотря на продемонстрированную высокую чувствительность, требует стандартизации и валидации в рамках многоцентровых исследований.

Заключение

Стремительное развитие системной противоопухолевой терапии и расширение арсенала химиотерапевтических препаратов приводят к увеличению числа пациентов, получающих нейротоксичное лечение. В этой связи для современного клинического онколога становится особенно важным не только владение актуальными схемами лечения, но и способность своевременно выявлять осложнения противоопухолевой терапии.

В случаях, когда осложнения лечения требуют удлинения межцикловых интервалов, редукции дозы препаратов, существенно ухудшают качество жизни пациентов или приобретают хроническое течение, актуальной становится задача их профилактики, раннего выявления клинически еще не значимых признаков развития. Одним из таких осложнений, остающихся сложными для коррекции на протяжении многих лет, является ОИПН.

Организация специализированной онкологической помощи и широкое применение оксалиплатина сохраняют потребность в изучении доступных методов профилактики и ранней диагностики периферической нейропатии. Важно, чтобы такие методы были простыми в освоении, быстрыми в выполнении и интерпретации результатов и применимыми в рутинной практике клинического онколога.

Настоящее исследование подчёркивает высокую чувствительность сенсорной шкалы опросника EORTC QLQ-CIPN20, которая может быть рассмотрена для рутинного применения наряду с уже рекомендованными на территории РФ методами [15]. В процессе анализа инструментов, используемых в смежных специальностях, был выявлен метод, отвечающий указанным критериям, — оценка вибрационной чувствительности с использованием градуированного камертона.

Мы полагаем, что измерение порога вибрационной чувствительности является легко осваиваемым способом выявления ранних признаков оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии. Изменение данного показателя у пациентов, начавших терапию оксалиплатином, может рассматриваться в качестве метода регистрации первых отклонений функции периферических нервов и основания для направления пациента на консультацию к неврологу. Наличие шкалы на камертоне обеспечивает не только простоту использования метода, но и достаточную степень объективности оценки.

С учётом полученных результатов представляется целесообразным дальнейшее изучение методики в рамках рандомизированных иссле-

дований с целью подтверждения её профилактической значимости и возможного внедрения в клиническую практику и алгоритмы ведения пациентов с нейротоксичностью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

This study was performed without funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Выписка из протокола заседания этического комитета при городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга 07/24 от 02.07.2024.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision) and was approved by the Ethics Committee of the City Clinical Oncological Dispensary in St. Petersburg (Protocol No. 07/2024, dated 02.07.2024). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Орлова Р.В., Наталенко С.А., Малышев С.М. — идея публикации;

Наталенко С.А., Кутукова С.И., Ксанаева Л.А., Грудникова А.А. — внесение информации в базу данных и проведение анализа;

Наталенко С.А., Беляк Н.П., Ксанаева Л.А., Грудникова А.А. — ведение пациентов;

Орлова Р.В., Наталенко С.А., Малышев С.М. Кутукова С.И. — написание текста статьи;

Орлова Р.В., Наталенко С.А. Беляк Н.П. — редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Orlova R.V., Natalenko S.A., Malyshev S.M.: Conceptualization.

Natalenko S.A., Kutukova S.I., Ksanaeva L.A., Grudnikova A.A.: Data curation, formal analysis.

Natalenko S.A., Belyak N.P., Ksanaeva L.A., Grudnikova A.A.: Patient management.

Orlova R.V., Natalenko S.A., Malyshev S.M., Kutukova S.I.: Manuscript drafting.

Orlova R.V., Natalenko S.A., Belyak N.P.: Review & editing. All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fradkin M., Batash R., Elmaleh S., et al. Management of peripheral neuropathy induced by chemotherapy. *Curr Med Chem.* 2019; 26(25): 4698-4708.-DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867326666190107163756>.

2. 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.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>.
3. Yang Y., Zhao B., Gao X., et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40(1): 331.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02141-z>.
4. Burgess J., Ferdousi M., Gosal D., et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Epidemiology, pathomechanisms and treatment. *Oncol Ther.* 2021; 9(2): 385-450.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y>.
5. Teng C., Venkatesha V., Blinman P.L., Vardy J.L. Patterns of patient-reported chemotherapy-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(12): 1308-1315.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509075>
6. Wang R.Y., Lin X.L., Xiang S.T., et al. Risk factors for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022; 26(11): 4028-4043.-DOI: https://doi.org/10.26355/eur-rev_202206_28973.
7. Gebremedhn E.G., Shortland P.J., Mahns D.A. The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on treatment in the first cycle: a systematic review. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 410.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4185-0>.
8. Argyriou A.A., Bruna J., Marmioli P., Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012; 82(1): 51-77.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.04.012>.
9. Staff N.P., Cavaletti G., Islam B., et al. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst.* 2019; 24(Suppl 2): S26-S39.-DOI: <https://doi.org/10.1111/jns.12335>.
10. Pachman D.R., Qin R., Seisler D.K., et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized Phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015; 33(30): 3416-3422.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.8533>.
11. Tan A.C., McCrary J.M., Park S.B., et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: patient-reported outcomes compared with NCI-CTCAE grade. *Support Care Cancer.* 2019; 27(12): 4771-4777.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04781-6>.
12. Oncology Section, Academy of Oncologic Physical Therapy, APTA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: fact sheet for professionals. Alexandria (VA): Academy of Oncologic Physical Therapy, APTA. 2019.-URL: https://cdn.ymaws.com/oncologypt.org/resource/resmgr/fact_sheet_cipn_fact_sheet_for_professi.pdf.
13. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017.-URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
14. Krøigård T., Svendsen T.K., Wirenfeldt M., et al. Oxaliplatin neuropathy: Predictive values of skin biopsy, QST and nerve conduction. *J Neuromuscul Dis.* 2021; 8(4): 679-688.-DOI: <https://doi.org/10.3233/JND-210630>.

15. Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., et al. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13(3s2): 300-309.-URL: <https://www.zlokno.ru/jour/article/view/2071>. [Latipova D.Kh., Andreev V.V., Maslova D.A., et al. Neurological Complications of Anticancer Drug Therapy. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 2. *Zlokachestvennyye Opukholi = Malignant Tumors*. 2023; 13(3s2): 300-309.-URL: <https://www.zlokno.ru/jour/article/view/2071> (In Rus)].
16. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Quality of life questionnaire: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy 20 (QLQ-CIPN20). Brussels: EORTC. 2003; 2.-URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-CIPN20-English.pdf>.
17. Alberta Health Services. Chemotherapy induced peripheral neuropathy effective date: December, 2019. Clinical practice guideline SUPP-010 — version 1. Edmonton: Alberta Health Services. 2019; 13.-URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-supp010-peripheral-neuropathy.pdf>.
18. Sharma S., Vas P.R., Rayman G. Assessment of diabetic neuropathy using a point-of-care nerve conduction device (DPNCheck™) and the modified neuropathy disability score. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 104(1): e41-e43.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.01.026>.
19. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(1): 136-154.-DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
20. Starobova H., Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017; 10: 174.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>.
21. Beijers A.J.M., Mols F., Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer*. 2014; 22(7): 1999-2007.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2242-z>.-URL: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/ws/portalfiles/portal/5607091/c5522.pdf>.

Поступила в редакцию / Received / 11.09.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 10.12.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, eLibrary SPIN: 3480-2098, Author ID (RSCI): 401170.

Софья Александровна Наталенко / Sofia A. Natalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2823-3482>, eLibrary SPIN: 8636-2022.

Светлана Игоревна Кутукова / Svetlana I. Kutukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>, eLibrary SPIN: 6735-6556, Author ID (RSCI): 698363.

Наталья Петровна Беляк / Natalia P. Belyak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>, eLibrary SPIN: 2937-4858, Author ID (RSCI): 778562.

Станислав Михайлович Малышев / Stanislav M. Malyshev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4381-347X>, eLibrary SPIN: 6306-0424, Author ID (RSCI): 1027893.

Лейля Азретовна Ксанаева / Leila A. Ksanaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-6381-3076>.

Алина Альбертовна Грудникова / Alina A. Grudnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6963-7507>.

