

К вопросу о диагностике нейропатического компонента боли у пациентов с онкологическим болевым синдромом

А.П. Спасова¹, А.М. Дороженко², А.А. Рязанкина³, О.Ю. Барышева¹, А.Н. Бурганова³, Е.В. Гончарова⁴

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; Россия, 185910 Петрозаводск, пр-кт Ленина, 33;

²ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; Россия, 185019 Петрозаводск, ул. Пирогова, 3;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Арина Павловна Спасова arina22@mail.ru

Нейропатический компонент боли встречается у каждого 2-го пациента с болевым синдромом на фоне злокачественного образования. Выявление нейропатического компонента болевого синдрома имеет решающее значение для подбора эффективной анальгезии.

В настоящем обзоре представлен алгоритм применения обновленной системы оценки нейропатического компонента боли для онкологических пациентов.

Ключевые слова: нейропатическая боль, онкологическая боль

Для цитирования: Спасова А.П., Дороженко А.М., Рязанкина А.А. и др. К вопросу о диагностике нейропатического компонента боли у пациентов с онкологическим болевым синдромом. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(2):45–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-45-54>

On the problem of neuropathic pain component diagnosis in patients with cancer pain syndrome

Arina P. Spasova¹, Andrey M. Dorozhenko², Alla A. Ryazankina³, Olga Yu. Barysheva¹, Alina N. Burganova³, Ekaterina V. Goncharova⁴

¹Petrozavodsk State University; 33 Lenina Prospekt, Petrozavodsk 185910, Russia;

²V.A. Baranov Republican Hospital; 3 Pirogova St., Petrozavodsk 185019, Russia;

³N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Arina Pavlovna Spasova arina22@mail.ru

Neuropathic pain component occurs in every second patient with pain syndrome caused by a malignant tumor. Detection of the neuropathic component of pain syndrome is crucial for selection of effective analgesia.

The review presents an application algorithm for an updated system of neuropathic pain component assessment in oncological patients.

Keywords: neuropathic pain, oncological pain

For citation: Spasova A.P., Dorozhenko A.M., Ryazankina A.A. et al. On the problem of neuropathic pain component diagnosis in patients with cancer pain syndrome. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(2):45–54. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-45-54>

Введение

Несмотря на достижения онкологов в диагностике и лечении опухолевых заболеваний, создание новых анальгетиков, терапия онкологической боли остается острой социальной и гуманитарной проблемой как для государства, так и для каждого онкологического больного и его близких [1].

По совокупным данным 122 исследований, распространенность онкологической боли составляет 55 % во время противоракового лечения и 66–90 % — при прогрессировании и терминальной стадии заболевания [2]. Согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2022 г. и объединившего данные 40 исследований, 46 % онкологических больных, излечившихся от рака, испытывают хронический болевой синдром [3]. Хотя наблюдение за рецидивом рака является приоритетом, клиницистам следует знать, что значительная часть этих пациентов страдает от осложнений и последствий онкологического заболевания, таких как хроническая боль, которая серьезно влияет на качество жизни [4]. Высокая распространенность и изнурительный характер онкологической боли требуют надлежащего лечения. Тем не менее боль при раке остается недостаточно распознанной и леченной, а также, что наиболее важно, недостаточно изученной [5, 6].

Особое беспокойство вызывает высокая частота развития нейропатической боли. По данным A. Roberto и соавт., в общей популяции онкологических больных она составляет до 44 % и достигает 58 % у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы [7, 8].

Механизм развития онкологической боли

В последние десятилетия в связи с раскрытием молекулярных механизмов, которые лежат в основе зарождения и развития злокачественной опухоли, изменились и представления о механизмах формирования онкологической боли [6]. Признавая всю тяжесть и интенсивность боли при раке, врачи до недавнего времени не рассматривали ее как принципиально отличную с точки зрения нейрофизиологии от других видов боли. Считалось, что онкологическая боль возникает в результате роста опухоли и проникновения ее в окружающие ткани, что сопровождается компрессией периферических нервов, а иногда и блокадой кровотока в определенных областях с развитием некрозов.

В течение последних лет на различных животных моделях индуцированной онкологической боли была доказана способность болевых рецепторов возбуждаться в ответ не только на действие обычных воспалительных аллогенов, но и на продукты метаболизма опухолевых клеток [9]. В результате изменяется биоэлектрический потенциал нейронов, которые передают болевую информацию в спинной мозг, а затем в высшие отделы центральной нервной системы. В спинном мозге уве-

личивается количество астроцитов (глиальные клетки, в норме выполняющие трофическую функцию), секретирующих большое количество цитокинов, которые изменяют порог возбуждения нейронов задних рогов спинного мозга. Следствием местного и общего системного воспалительного ответа с продукцией провоспалительных цитокинов являются глубокая перестройка в работе нейронов центральной нервной системы, нарушение баланса между ноцицептивной и антиноцицептивной системами [10]. Другой причиной возникновения интенсивной боли при раке, возможно, является кислая среда, которую вокруг себя создает опухоль. Состояние ацидоза стимулирует ванилоидные рецепторы (важнейшие интеграторы болевых и воспалительных стимулов), которые играют ключевую роль в снижении уровня деполяризации мембран аксонов, необходимого для генерации потенциала действия и развития боли [11].

Наконец, само лечение онкологического заболевания приводит к развитию повреждений в системе проведения и регуляции болевой чувствительности. Таксаны нарушают стабильность микротрубочек, которые необходимы для аксонального транспорта химических веществ и факторов роста, требуемых для нормальной функции в сенсорных нейронах. Препараты платины способны напрямую повреждать третичную структуру ДНК нервных клеток, образуя перекрестные сшивки и аддукты, блокирующие репликацию и транскрипцию ДНК, что приводит к активации каспазы с последующим нарушением клеточного цикла и гибели клеток [12]. Лучевая терапия вызывает фиброз окружающих тканей с последующей компрессией нервных структур, ведущих к обструкции капилляров и сосудов, питающих нервную ткань, что неизбежно заканчивается нарушением функции нервных стволов.

Классификация онкологической боли

Существует множество классификаций болевого синдрома. Классификация онкологической боли на основе ведущего механизма — важнейший шаг в принятии клинических решений, так как для эффективного лечения боли требуется правильная идентификация ее преобладающего типа. Такая классификация на основе механизма включает выделение ноцицептивной, нейропатической и дисфункциональной/ноципластической боли [13].

Ноцицептивная боль возникает вследствие активации периферических ноцицептивных терминалей первичных афферентных нейронов в ответ на вредные химические, механические или термические стимулы [14]. *Нейропатическая боль* вызвана первичным поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы [14]. Существует также 3-я группа болевых синдромов, возникновение которых нельзя объяснить только соматическими заболеваниями или повреждением структур

нервной системы. Они относятся к дисфункциональным болевым синдромам. В 2017 г. по рекомендации целевой группы по терминологии Международной ассоциации по изучению и лечению боли (IASP) принят новый термин взамен дисфункциональной боли. Боль, которая возникает из-за измененной ноцицепции, несмотря на отсутствие явных доказательств фактического или угрожающего повреждения ткани, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, или доказательств болезни или поражения соматосенсорной системы, вызывающих невропатическую боль, обозначается как ноципластическая боль [15]. Российское общество по изучению боли считает, что у больных с дисфункциональными болями пластические преоб-

разования затрагивают не только ноцицептивную систему, но и систему регуляции сон – бодрствование, эмоциональную сферу, и полагает, что термин «дисфункциональная боль» лучше отражает клинические проявления, нежели ноципластическая боль [16].

Так или иначе, механизмы, лежащие в основе ноцицептивной и невропатической боли, более очевидны, а механизмы, лежащие в основе дисфункциональной/ноципластической боли, еще не полностью изучены. Предполагается, что повышенное облегчение сенсорного и болевого входа, а также измененная модуляция боли (например, сниженное торможение сверху вниз и повышенное облегчение сверху вниз) в центральной нервной системе играют важную роль в механизмах,

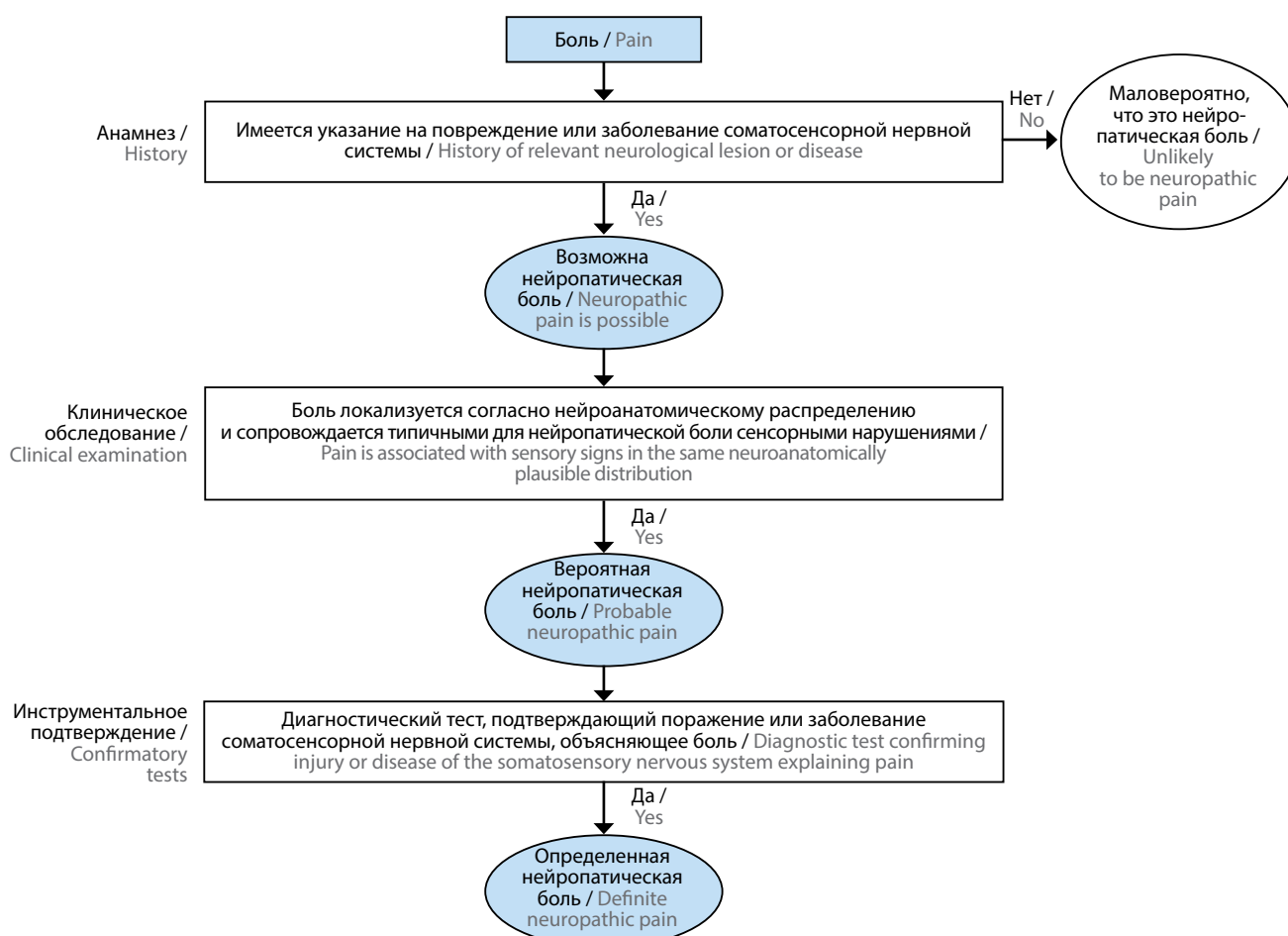


Рис. 1. Блок-схема градации невропатической боли. Анамнез включает описание боли, наличие неболезненных сенсорных симптомов, усугубляющих и облегчающих факторов, указывающих на то, что боль связана с неврологическим поражением, а не с другими причинами, такими как воспаление или повреждение соматической ткани. Распределение боли, о котором сообщает пациент, соответствует предполагаемому поражению или заболеванию. Область сенсорных нарушений может выходить за пределы, находиться внутри или перекрываться с областью боли. Определенная невропатическая боль в этом контексте означает вероятную невропатическую боль с подтверждающими тестами, поскольку местоположение и природа поражения или заболевания установлены и объясняют болевые ощущения

Fig. 1. Flowchart of neuropathic pain grading. Anamnesis includes description of pain, presence of nonpainful sensory symptoms, exacerbating and alleviating factors indicating that pain is associated with neurological impairment and not with other causes such as inflammation or injury of the somatic tissue. Pain distribution described by the patient corresponds to the supposed deficit or disease. The area of sensory impairment can be outside, inside or cover the pain area. Determined neuropathic pain in this context means probable neuropathic pain with confirmation test because the location and nature of the deficit or disease are established and explain painful sensations

лежащих в основе дисфункциональной/ноципластической боли [17, 18].

Для клиницистов важно понимать, что рекомендации по управлению онкологической болью Всемирной организации здравоохранения актуальны только для боли разной степени интенсивности и не учитывают неоднородность механизмов болевого синдрома у пациентов с различными типами рака, стадиями заболевания и особенностями противоопухолевого лечения [19].

Необходимость изменения текущих протоколов лечения боли у пациентов с раком подтверждается сообщениями о том, что две трети из них испытывают смешанную боль, то есть комбинацию нейропатической и других типов боли [20]. Вычленение нейропатического механизма важно с клинической и исследовательской точек зрения, поскольку у пациентов с этим типом болевого синдрома наблюдаются более высокая интенсивность болевых ощущений, потребность в анальгетиках и снижение качества жизни, и, следовательно, им требуется особый подход [20, 21].

В 2011 г. комитет по нейропатической боли IASP одобрил систему верификации нейропатической боли, которая обновлена в 2016 г. [22–24]. Для облегчения диагностики нейропатической боли, в том числе у онкологических больных, разработана система градаций и оценок, которая фокусируется на различиях между нейропатической и ненейропатической болью, выделяя 4 уровня вероятности наличия нейропатического компонента: маловероятная, возможная, вероятная и определенная. Необходимость такого подхода иллюстрируют примеры из клинической практики: у пациентов с компрессией спинного мозга на фоне метастатического процесса развиваются легко обнаруживаемые при клиническом осмотре двигательные и сенсорные изменения, указывающие на наличие нейропатического компонента, в то время как диагностика этого механизма у пациенток с онкопатологией молочной железы может представлять сложную задачу.

Схема градаций и оценки нейропатической боли представлена на рис. 1 [24]. Такой стандартизированный подход позволит проводить более точную диагностику для получения эпидемиологических данных, принятия управленческих решений и может улучшить клинические результаты. Несмотря на то что данная система градаций и оценки существует несколько лет, до сих пор нет стандартизированного руководства по ее внедрению у пациентов со злокачественными образованиями. Поэтому мы предприняли попытку описать пошаговый процесс применения этой системы в клинических условиях для верификации нейропатического компонента онкологической боли.

Анамнез

Поскольку нейропатическая боль у онкологического пациента может возникнуть в результате инвазии

самой опухоли или лечения (химиотерапия, оперативное лечение, лучевая терапия), большинство больных будут соответствовать критерию возможного повреждения соматосенсорной системы. Дальнейшие шаги по диагностике возможного нейропатического механизма включают тщательный анализ качественных характеристик боли, которую испытывает пациент [23].

Считается, что такие симптомы, как жжение, онемение, парестезии, боль типа удара электрическим током или стреляющая, указывают на нейропатический характер боли, но не являются для нее патогномоничными. Интересно, что в исследовании, в котором сравнивали нейропатическую боль на фоне химиотерапии с другими ее причинами на фоне злокачественных образований, выявлено, что в 1-м случае пациенты чаще испытывали боль типа удара электрическим током, покалывания и гораздо реже — онемения и парестезии [25]. Плечевая плексопатия на фоне лучевой терапии чаще сопровождается гипестезией, онемением, парестезиями и слабостью, то есть преобладают в большей степени отрицательные сенсорные характеристики [26, 27].

Подробный сбор анамнеза должен включать постановку конкретных вопросов не только о характеристиках боли, но и ее локализации и иррадиации. Нанесение локализации боли на схему тела может быть полезным инструментом для определения зоны боли и установления ее возможного нейроанатомического распределения. Нужно помнить, что существующие опросники и шкалы (DN4 и LANSS, painDETECT) всего лишь инструменты скрининга. Они помогают выявлять пациентов с возможной нейропатической болью и могут быть включены в этап клинической оценки, однако не предназначены для использования в качестве диагностических методов [25].

Клиническое обследование

Локализация типичных для нейропатической боли сенсорных нарушений соответствует нейроанатомическому распределению

При определении локализации сенсорных нарушений рекомендуют учитывать распределение в пределах зоны иннервации периферического нерва, нервного корешка или соматотопического представительства тела в центральной нервной системе [23]. Кроме того, локализация боли по типу перчаток, носков, гольфов также считается характерным распределением сенсорных нарушений для нейропатической боли, особенно на фоне химиотерапии [28].

Сравнивая локализацию боли у пациентов на фоне химиотерапии с другими причинами нейропатической боли на смешанной выборке из 754 онкологических больных, U. Coffeen и соавт. отметили, что распределение симптомов нейропатической боли по типу перчаток и чулок в 73 % встречалось при болевом синдроме вследствие химиотерапии [25]. Для постхирургического

болевого синдрома с нейропатическим компонентом положительные и отрицательные чувствительные нарушения регистрировались в месте операции у 39 % пациентов. У 506 пациенток, оперированных по поводу рака молочной железы, оцененных с помощью системы градаций нейропатической боли, локализация чувствительных нарушений в месте операции доходила до 97 % [29]. У 181 пациента с различной локализацией рака, перенесших резекцию лимфатических узлов или биопсию сторожевого лимфатического узла на фоне меланомы, при осмотре выявлены нарушения чувствительности в пределах зон иннервации периферических нервов, соответствующих зоне оперативного вмешательства [30, 31].

Таким образом, клиницисты и исследователи должны выявить и оценить сенсорные характеристики при опросе и сборе анамнеза. Опросники являются полезным дополнительным скрининговым инструментом. Нейропатические симптомы более выражены при болевом синдроме, вызванном химиотерапией. Определение локализации сенсорных характеристик должно включать оценку распределения боли по типу перчаток

и чулок, а также распределения в зоне иннервации соответствующих периферических нервов, сплетений или корешков [25].

Боль связана с сенсорными признаками и локализуется в том же нейроанатомически правдоподобном распределении

Для подтверждения наличия нейропатического механизма боли необходимо клиническое обследование с определением нарушений чувствительности. Оцениваются наличие положительных (признаки гипералгезии и/или аллодинии) и отрицательных (потеря чувствительности) сенсорных признаков и их соответствие нейроанатомически правдоподобному распределению. Отрицательные сенсорные симптомы имеют большую значимость, чем положительные сенсорные феномены [23, 32], особенно если последние не соответствуют нейроанатомически правдоподобному распределению. Для определения сенсорных нарушений можно использовать прикроватные методики, получившие название «сенсорный тест бедного человека» (табл. 1), так

Таблица 1. Прикроватные методы оценки нарушений чувствительности

Table 1. Bedside techniques for impaired sensitivity assessment

Модальность стимула Stimulus modality	Тестируемое нервное волокно Tested nerve fiber	Прикроватный осмотр Bedside examination
Порог механического обнаружения Mechanical detection threshold	A β	Кисть, ватный тампон Brush, cotton swad
Динамическая механическая аллодиния Dynamic mechanical allodynia	A β	Кисть, ватный тампон Brush, cotton swad
Вибрация Vibration	A β	Камертон Tuning fork
Порог обнаружения холода Cold detection threshold	A δ	Холодные/теплые термовалики или пробирки Cold/warm thermorollers or test tubes
Порог обнаружения тепла Warm detection threshold	C	Холодные/теплые термовалики или пробирки Cold/warm thermorollers or test tubes
Холодовой болевой порог Cold pain threshold	A δ , C	Холодные/теплые термовалики или пробирки Cold/warm thermorollers or test tubes
Тепловой болевой порог Heat pain threshold	A δ , C	Холодные/теплые термовалики или пробирки Cold/warm thermorollers or test tubes
Механический болевой порог Mechanical pain threshold	A δ	Зубочистка, булавка Toothpick, pin
Механическая болевая чувствительность Mechanical pain sensation	A δ	Зубочистка, булавка Toothpick, pin
Порог болевой чувствительности при надавливании Pressure pain threshold	A δ , C	Надавливание пальцем экзаменатора Examiner's thumb

как не всегда возможно использовать аппараты для проведения компьютеризированного количественного сенсорного тестирования.

При осмотре у постели больного следует оценивать прикосновение, вибрацию, пороги обнаружения холода и тепла [32, 33]. Существует неинвазивный метод компьютерного сенсорного тестирования, позволяющий оценить специфические сенсорные модальности, которые соответствуют различным рецепторам, периферическим нервным волокнам и их соответствующим проводящим путям в центральной нервной системе. Количественное сенсорное тестирование полезно для количественной оценки и мониторинга наличия и тяжести положительных (например, аллодиния и гипералгезия) либо отрицательных сенсорных явлений (например, гипестезия и гипоалгезия), а также для оценки влияния анальгезии на функцию соматосенсорной нервной системы, то есть эффективность подобранной терапии [34, 35].

Установлено, что при нейропатической боли, связанной с хирургическим вмешательством, отрицательные сенсорные признаки являются основной сенсорной дисфункцией и связаны с формированием хронической послеоперационной боли [36]. В зоне оперативного вмешательства отмечается повышение порога тактильного обнаружения, механического болевого порога и термических стимулов [37]. Большая площадь гипестезии была связана с высоким риском развития хронической боли и ее высокой интенсивностью. O.J. Vilholm и соавт. показали, что у пациенток с раком молочной железы выявлено повышение термических порогов в сочетании с холодовой аллодинией и повышением временной суммы на уколы булавкой [37, 38]. У пациентов, получающих химиотерапию, отмечались как отрицательные, так и положительные сенсорные признаки, то есть повышенные пороги вибрационной чувствительности, чувствительности к легкому прикосновению и уколу, а также сниженные пороги боли к теплу и холоду [39].

Оказывается, ранее существовавшие субклинические сенсорные дефициты до лечения у онкологических пациентов, которые, как предполагается, обусловлены заболеванием, могут увеличивать риск последующего развития тяжелой периферической нейропатии, вызванной химиотерапией [40]. Эти наблюдения указывают на корреляцию между имеющейся субклинической нейропатией и повышенным риском развития хронической химиоиндуцированной нейропатии (ХИН) и предполагают, что химиотерапевтические препараты могут быть не единственной причиной нейропатии у пациентов, получающих химиотерапию, а само злокачественное заболевание также способствует нейропатии.

Таким образом, клиническое обследование должно тестировать несколько сенсорных модальностей для оценки различных типов нервных волокон, например

для оценки прикосновения и/или вибрации (Аβ), давления и/или ощущения укола булавкой (Аδ), холода (Аδ) и тепла (С). Эти сенсорные феномены следует сравнивать между участком наличия боли и безболезненным контралатеральным участком. Отрицательные сенсорные признаки (результаты частичной или полной потери одной или нескольких сенсорных модальностей) можно считать решающими, в то время как положительные сенсорные феномены считаются только возможными сенсорными нарушениями при нейропатической боли и требуют дополнительной верификации с помощью инструментальных методов. Сенсорные феномены, имеющие нейроанатомически правдоподобную локализацию, считаются более значимыми для подтверждения нейропатического механизма боли. Такие изменения в ощущениях можно оценить с помощью непосредственного клинического обследования у постели больного. Для получения более точного сенсорного профиля может потребоваться применение количественного сенсорного тестирования.

Инструментальные исследования

Диагностические тесты, подтверждающие поражение или заболевание соматосенсорной нервной системы, объясняющие боль

Предложено несколько инструментальных методов, направленных на установление определенного поражения соматосенсорной нервной системы и, следовательно, градации нейропатической боли (табл. 2). Многие из них использовались при анализе популяций онкологических пациентов, в первую очередь при болезненной ХИН.

Исследования нервной проводимости (электромиография)

При ХИН исследования нервной проводимости считаются «золотым стандартом», который показан пациентам с болевым синдромом [41]. Прогрессирующее снижение амплитуды сенсорных потенциалов действия было связано с формированием хронической нейропатии. Потенциал действия сенсорного нерва изменяется по мере прогрессирования невропатии, что позволяет исследованием нервной проводимости объективно выявлять различия в тяжести ХИН [42]. Показано, что снижение амплитуды потенциала действия дорсального икроножного нерва является 1-м нейрофизиологическим изменением у пациентов с миеломой и ХИН [43]. Аномалии сенсорной аксональной возбудимости являются предикторами клинического исхода для каждого пациента при болезненной ХИН [43].

Таким образом, данная методика может позволить идентифицировать доклиническую стадию ХИН до начала развития хронической невропатии и служит чувствительным биомаркером тяжести нейротоксичности. Аномальная спонтанная высокочастотная активность

Таблица 2. Диагностические тесты, подтверждающие поражение соматосенсорной нервной системы

Table 2. Diagnostic test confirming impairment of the somatosensory nervous system

Подтверждающий тест Confirmation test	Преимущество Advantage
Исследования нервной проводимости Nerve conduction study	Исследования сенсорной проводимости икроножных и лучевых нервов рекомендуются для диагностики легкой, преимущественно сенсорной аксональной невропатии и должны быть дополнены по крайней мере 1 оценивающим моторную функцию Nerve conduction studies of the sural and radial nerves are recommended for diagnosis of mild, primarily sensory neuropathy and should be accompanied by at least one motor function test
Биопсия кожи Skin biopsy	Оценка плотности интраэпидермальных нервных волокон с помощью биопсии кожи считается объективным и чувствительным тестом на нейропатию мелких волокон Evaluation of intraepidermal nerve fiber density using skin biopsy is considered an objective and sensitive test for small fiber neuropathy
Магнитно-резонансная/компьютерная томография Magnetic resonance imaging/computed tomography	Обычно применяется для выявления злокачественных новообразований и может использоваться для оценки нейропатии. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная нейрография может обеспечить более точную визуализацию нервных структур Is usually used for detection of malignant tumors and can be used for neuropathy assessment. Diffusion-weighted magnetic resonance neurography can provide more accurate visualization of the neural structures
Ультразвуковое исследование Ultrasound	Ультразвуковое исследование нервов позволяет визуализировать нерв и применяется для оценки его объема Ultrasound examination of the nerves allows to visualize the nerve and is used to estimate its volume
Лазерные вызванные потенциалы Laser-evoked potentials	Лазерные вызванные потенциалы оценивают функцию только ноцицептивных афферентов и могут использоваться для составления сенсорного профиля нейропатической боли Laser-evoked potentials provide a direct functional examination of the nociceptive afferents, and can provide a detailed sensory profile in neuropathic pain

двигательных волокон, обнаруживаемая при электромиографии на 2–4-й день после введения препарата, является чувствительным и специфическим тестом серьезного повреждения двигательных нервов, вызванной оксалиплатином [44]. У пациентов с множественной миеломой при исследовании нервной проводимости выявлено двустороннее и симметричное снижение амплитуды сенсорных потенциалов действия икроножного нерва, тогда как другие переменные (например, сложные двигательные потенциалы действия и скорость проводимости) были сохранены [45]. Эти результаты получены у пациентов как с болезненной (82 %), так и безболезненной (18 %) множественной миеломой. Исследования нервной проводимости безопасны и неинвазивны, они могут быть использованы для мониторинга прогрессирования болевой ХИН, хотя на практике гораздо чаще используются опросники и клиническая оценка.

Биопсия кожи

Оценка интраэпидермальных нервных волокон с помощью биопсии кожи считается объективным и чувствительным тестом на нейропатию мелких волокон и получила рекомендацию уровня А от Европейской федерации неврологических обществ [46]. Показано, что снижение плотности интраэпидермальных нервных волокон коррелирует с симптомами нейропатической боли и результатами других нейрофизиологических

тестов. Оказалось, что субэпидермальная плотность нервных волокон и плотность нервных волокон роговицы могут быть значительно снижены у пациентов с болевой формой ХИН, а коэффициент аксонального отека и плотность нервных волокон верхней дермы — значительно увеличены [47].

Магнитно-резонансная и компьютерная томография

Для оценки поражения соматосенсорной системы, связанной с онкопатологией, рекомендуется несколько методов визуализации, включая компьютерную и магнитно-резонансную томографию [33]. Эти методы бесценны для выявления роста опухоли, сдавливающей нервную структуру, и считаются объективными подтверждающими тестами нейропатического компонента болевого синдрома. Кроме того, они представляют доказательства наличия в анамнезе соответствующего заболевания. Последние достижения стандартной магнитно-резонансной томографии периферических нервов и сплетений включают использование диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии [48]. Так, у 12 из 40 пациентов с анамнезом злокачественных новообразований и симптомами плечевой плексопатии получены доказательства плечевой плексопатии различной этиологии: у 10 больных оказалась злокачественная плексопатия, у 1 — постлучевой неврит, еще у 1 выявили неврому. Все перечисленные па-

тологии требуют различных терапевтических подходов. Магнитно-резонансная нейрография является значимым морфологическим коррелятом сенсорной невропатии, поскольку позволяет идентифицировать гипертрофию дорсальных корешковых ганглиев [49].

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование позволяет визуализировать отдельные периферические нервы и оценивать площадь их поперечного сечения неинвазивным способом. Результаты использования этого метода интересные и противоречивые. В исследовании С. Briani и соавт. не выявлено уменьшения площади поперечного сечения, обычно встречающегося при аксональных невропатиях, но установлено увеличение площади поперечного сечения в местах их компрессии (срединный нерв на запястье и локтевой нерв на локте) у 60 % пациентов с ХИН [47]. В другом исследовании показано, что площадь поперечного сечения икроножного нерва меньше у пациентов с ХИН по сравнению со здоровой контрольной группой [50]. Установлена связь между шкалой симптомов, сенсорными феноменами, снижением скорости нервной проводимости, уменьшением плотности дистальных интраэпидермальных нервных волокон и площадью поперечного сечения икроножного нерва [50].

Таким образом, ультразвуковое исследование может быть многообещающим неинвазивным методом подтверждения поражения нервов при ХИН, однако необходимы дальнейшие исследования, прежде чем можно будет дать какие-либо рекомендации.

Лазерные вызванные потенциалы

Одним из самых привлекательных современных методов изучения нейрофизиологических коррелятов боли является исследование лазерных вызванных потенциалов (ЛВП). В специальных исследованиях у людей и животных показано, что инфракрасная лазерная стимуляция селективно активирует афферентные Аδ- и С-волокна (главные периферические ноцицептивные афференты), а амплитуда потенциала позитивно коррелирует с болевыми ощущениями, испытываемыми во время стимуляции.

В настоящее время проводятся работы, направленные на уточнение нормативных пространственно-временных характеристик ЛВП, их зависимости от возраста и пола. Весьма важным аспектом является также определение вариабельности параметров ЛВП, что в конечном итоге определит информативность этого

метода исследования. У пациентов с онкологической патологией и нейропатическим болевым синдромом наличие постоянной боли было связано с подавлением ЛВП как результатом обширного аксонального повреждения Аδ-волокон, в то время как гипералгезия или аллодиния были связаны с частично сохраненными ЛВП, что указывает на частичную денервацию Аδ плюс сенсibilизацию [51]. К сожалению, исследования ЛВП имеют ограничения, поскольку их результаты можно оценить только в специализированных клиниках по лечению боли или исследовательских лабораториях.

Таким образом, для градации определенной нейропатической боли следует применить по крайней мере 1 подтверждающий тест. Магнитно-резонансная/компьютерная томография подходит как для диагностики злокачественных новообразований, так и для выявления поражений соматосенсорной нервной системы. Исследования нервной проводимости имеют самую серьезную доказательную базу, за ними следует биопсия кожи. Однако, поскольку эти процедуры могут вызывать дискомфорт, каждая из них ограничена определенными типами нервных волокон и может проводиться только в специализированных центрах. Клиницисты должны тщательно взвесить риск/пользу для пациента, особенно в популяции онкологических больных с высокой диагностической и лечебной нагрузкой.

Заключение

Система градации нейропатической боли может и должна быть использована у онкологических пациентов для установления нейропатического механизма болевого синдрома. Диагностику следует начать с использования скрининговых опросников (DN4 и LANSS, painDETECT), а затем перейти к оценке качественных характеристик боли, ее распределения и связанных с ней симптомов для установления возможного нейропатического механизма боли. Клиническое сенсорное тестирование для выявления отрицательных и положительных сенсорных признаков требуется для установления вероятной степени нейропатического болевого синдрома и может быть дополнено количественным сенсорным тестированием. Поражение соматосенсорной системы затем может быть подтверждено с помощью инструментальных методов, таких как электронейромиография, определение плотности интрадермальных нервных волокон, ультразвуковое исследование нервов, компьютерная томография и магнитно-резонансная нейрография.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bennett M.I., Kaasa S., Barke A. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain* 2019;160(1):38–44. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001363
- Van den Beuken-van Everdingen M.H., Hochstenbach L.M., Joosten E.A. et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1070–90. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
- Haenen V., Dams L., Mees M., De Groef A. Altered somatosensory functioning and mechanism-based classification in breast cancer patients with persistent pain. *Anat Rec (Hoboken)* 2024;307(2):273–84. DOI: 10.1002/ar.25121
- Nijs J., Leysen L., Adriaenssens N. et al. Pain following cancer treatment: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive and central sensitization pain. *Acta Oncol* 2016;55(6):659–63. DOI: 10.3109/0284186X.2016.1167958
- Oldenmenger W.H., Geerling J.I., Mostovaya I. et al. A systematic review of the effectiveness of patient-based educational interventions to improve cancer-related pain. *Cancer Treat Rev* 2017;63:96–103. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.12.005
- Haroun R., Wood J.N., Sikandar S. Mechanisms of cancer pain. *Front Pain Res (Lausanne)* 2023;3:1030899. DOI: 10.3389/fpain.2022.1030899
- Roberto A., Deandrea S., Greco M.T. et al. Prevalence of neuropathic pain in cancer patients: pooled estimates from a systematic review of published literature and results from a survey conducted in 50 Italian palliative care centers. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1091–2.e4. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.336
- Ilhan E., Chee E., Hush J., Moloney N. The prevalence of neuropathic pain is high after treatment for breast cancer: a systematic review. *Pain* 2017;158(11):2082–91. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001004
- De Clauser L., Luiz A.P., Santana-Varela S. et al. Sensitization of cutaneous primary afferents in bone cancer revealed by *in vivo* calcium imaging. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3491. DOI: 10.3390/cancers12123491
- Donnelly C.R., Andriessen A.S., Chen G. et al. Central nervous system targets: glial cell mechanisms in chronic pain. *Neurotherapeutics* 2020;17(3):846–60. DOI: 10.1007/s13311-020-00905-7
- Duitama M., Moreno Y., Santander S.P. et al. TRP channels as molecular targets to relieve cancer pain. *Biomolecules* 2021;12(1):1. DOI: 10.3390/biom12010001
- Kanat O., Ertas H., Caner B. Platinum-induced neurotoxicity: a review of possible mechanisms. *World J Clin Oncol* 2017;8(4):329–35. DOI: 10.5306/wjco.v8.i4.329
- Kumar S.P. Cancer pain: a critical review of mechanism-based classification and physical therapy management in palliative care. *Indian J Palliat Care* 2011;17(2):116–26. DOI: 10.4103/0973-1075.84532
- Merskey H., Bogduk N. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: *Classification of chronic pain*. 2nd ed. IASP Press. Pp. 209–14.
- Kosek E., Cohen M., Baron R. et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* 2016;157(7):1382–86. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000507
- Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н., Чурюканов М.В. и др. Ноципластическая боль — новый дескриптор или упрощенный взгляд на проблему боли? Российский журнал боли 2018;56(2):269–70. Kukushkin M.L., Yakhno N.N., Churyukanov M.V. et al. Nociplastic pain — new descriptor or simplified view on the problem? *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain* 2018;56(2):269–70. (In Russ.).
- Fitzcharles M.A., Cohen S.P., Clauw D.J. et al. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021;397(10289):2098–110. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5
- Kosek E., Clauw D., Nijs J. et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain* 2021;162(11):2629–34. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002324
- Scarborough B.M., Smith C.B. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin* 2018;68(3):182–96. DOI: 10.3322/caac.21453
- Leysen L., Adriaenssens N., Nijs J. et al. Chronic pain in breast cancer survivors: nociceptive, neuropathic, or central sensitization pain? *Pain Pract* 2019;19(2):183–95. DOI: 10.1111/papr.12732
- Bennett M.I., Rayment C., Hjermsstad M. et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012;153(2):359–65. DOI: 10.1016/j.pain.2011.10.028
- Garzón-Rodríguez C., Lyras L., Gayoso L.O. et al. Cancer-related neuropathic pain in out-patient oncology clinics: a European survey. *BMC Palliat Care* 2013;12(1):41. DOI: 10.1186/1472-684X-12-41
- Haanpää M., Attal N., Backonja M. et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152(1):14–27. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.031
- Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P. et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016;157(8):1599–606. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000492
- Edwards H.L., Mulvey M.R., Bennett M.I. Cancer-related neuropathic pain. *Cancers (Basel)* 2019;11(3):373. DOI: 10.3390/cancers11030373
- Coffeen U., Sotomayor-Sobrinho M.A., Jiménez-González A. et al. Chemotherapy-induced neuropathic pain characteristics in Mexico's National Cancer Center pain clinic. *J Pain Res* 2019;12:1331–9. DOI: 10.2147/JPR.S186107
- Chen A.M., Hall W.H., Li J. et al. Brachial plexus-associated neuropathy after high-dose radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):165–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.019
- Mulvey M.R., Boland E.G., Bouhassira D. et al. Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. *Br J Anaesth* 2017;119(4):765–74. DOI: 10.1093/bja/aex175
- Wang M., Cheng H.L., Lopez V. et al. Redefining chemotherapy-induced peripheral neuropathy through symptom cluster analysis and patient-reported outcome data over time. *BMC Cancer* 2019;19(1):1151. DOI: 10.1186/s12885-019-6352-3
- Pereira S., Fontes F., Sonin T. et al. Neurological complications of breast cancer: a prospective cohort study. *Breast* 2015;24(5):582–7. DOI: 10.1016/j.breast.2015.05.006
- Hölmeyr H., Rokkones K.A., von Sperling M.L. et al. Persistent pain after lymph node excision in patients with malignant melanoma is neuropathic. *Pain* 2011;152(12):2721–8. DOI: 10.1016/j.pain.2011.07.009
- Chen A.M., Wang P.C., Daly M.E. et al. Dose–volume modeling of brachial plexus-associated neuropathy after radiation therapy for head-and-neck cancer: findings from a prospective screening protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(4):771–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.244
- Boland E.G., Mulvey M.R., Bennett M.I. Classification of neuropathic pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9(2):112–5. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000136
- Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9(8):807–19. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5
- Esin E., Yalcin S. Neuropathic cancer pain: what we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets Ther* 2014;7:599–618. DOI: 10.2147/OTT.S60995
- Andersen K.G., Duriaud H.M., Kehlet H., Aasvang E.K. The relationship between sensory loss and persistent pain

- 1 year after breast cancer surgery. *J Pain* 2017;18(9):1129–38. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.05.002
37. Mustonen L., Vollert J., Rice A.S.C. et al. Sensory profiles in women with neuropathic pain after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2020;182(2):305–15. DOI: 10.1007/s10549-020-05681-8
 38. Vilholm O.J., Cold S., Rasmussen L., Sindrup S.H. Sensory function and pain in a population of patients treated for breast cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(6):800–6. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.01938.x
 39. Martland M.E., Rashidi A.S., Bennett M.I. et al. The use of quantitative sensory testing in cancer pain assessment: a systematic review [published correction appears in *Eur J Pain* 2021;25(1):272]. *Eur J Pain* 2020;24(4):669–84. DOI: 10.1002/ejp.1520
 40. De Carvalho Barbosa M., Kosturakis A.K., Eng C. et al. A quantitative sensory analysis of peripheral neuropathy in colorectal cancer and its exacerbation by oxaliplatin chemotherapy. *Cancer Res* 2014;74(21):5955–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2060
 41. Brozou V., Vadalouca A., Zis P. Pain in platin-induced neuropathies: a systematic review and meta-analysis. *Pain Ther* 2018;7(1):105–19. DOI: 10.1007/s40122-017-0092-3
 42. Matsuoka A., Mituma A., Maeda O. et al. Quantitative assessment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using a point-of-care nerve conduction device. *Cancer Sci* 2016;107(10):1453–7. DOI: 10.1111/cas.13010
 43. Dalla Torre C., Zambello R., Cacciavillani M. et al. Lenalidomide long-term neurotoxicity: clinical and neurophysiologic prospective study. *Neurology* 2016;87(11):1161–6. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003093
 44. Hill A., Bergin P., Hanning F. et al. Detecting acute neurotoxicity during platinum chemotherapy by neurophysiological assessment of motor nerve hyperexcitability. *BMC Cancer* 2010;10:451. DOI: 10.1186/1471-2407-10-451
 45. Leone C., Federico V., La Cesa S. et al. An observational study assessing peripheral neuropathy related to multiple myeloma. *Neurol Sci* 2016;37(7):1141–3. DOI: 10.1007/s10072-016-2542-9
 46. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;17(7):903–12, e44–9. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x
 47. Briani C., Campagnolo M., Lucchetta M. et al. Ultrasound assessment of oxaliplatin-induced neuropathy and correlations with neurophysiologic findings. *Eur J Neurol* 2013;20(1):188–92. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03852.x
 48. Chalasani P., Taljanovic M., Segar J. et al. Diffuse tensor imaging of lower extremities: a novel MR imaging technique for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2020;184(3):771–8. DOI: 10.1007/s10549-020-05897-8
 49. Apostolidis L., Schwarz D., Xia A. et al. Dorsal root ganglia hypertrophy as *in vivo* correlate of oxaliplatin-induced polyneuropathy. *PLoS One* 2017;12(8):e0183845. DOI: 10.1371/journal.pone.0183845
 50. Lycan T.W., Hsu F.C., Ahn C.S. et al. Neuromuscular ultrasound for taxane peripheral neuropathy in breast cancer. *Muscle Nerve* 2020;61(5):587–94. DOI: 10.1002/mus.26833
 51. Truini A., Biasiotta A., Cesa S. et al. Mechanisms of pain in distal symmetric polyneuropathy: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain* 2010;150(3):516–21. DOI: 10.1016/j.pain.2010.06.006

Вклад авторов

А.П. Спасова: разработка идеи статьи, анализ литературы, написание текста статьи;
 А.М. Дороженко: анализ литературы по инструментальному сенсорному тестированию;
 А.А. Рязанкина: разработка идеи статьи, анализ литературы по эпидемиологии нейропатического компонента боли;
 О.Ю. Барышева: написание текста статьи;
 А.Н. Бурганова: анализ литературы по клиническому исследованию пациентов с нейропатическим компонентом боли;
 Е.В. Гончарова: анализ литературы по химиоиндуцированной нейропатии.

Authors' contributions

A.P. Spasova: article idea development, literature analysis, article writing;
 A.M. Dorozhenko: literature analysis on instrumental sensory testing;
 A.A. Ryazankina: article idea development, literature analysis on epidemiology of neuropathic component of pain;
 O.Yu. Barysheva: article writing;
 A.N. Burganova: literature analysis on clinical study of patients with neuropathic component of pain;
 E.V. Goncharova: literature analysis on chemoinduced neuropathy.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Спасова / A.P. Spasova: <https://orcid.org/0000-0002-2797-4740>
 А.М. Дороженко / A.M. Dorozhenko: <https://orcid.org/0000-0002-0059-326X>
 А.А. Рязанкина / A.A. Ryazankina: <https://orcid.org/0000-0001-7195-6307>
 О.Ю. Барышева / O.Yu. Barysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6317-1243>
 А.Н. Бурганова / A.N. Burganova: <https://orcid.org/0009-0001-9374-6498>
 Е.В. Гончарова / E.V. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0003-4789-7460>

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

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

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

Data availability statement. Data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Статья поступила: 12.08.2024. **Принята к публикации:** 23.09.2024. **Опубликована онлайн:** 01.10.2024.
Article submitted: 12.08.2024. **Accepted for publication:** 23.09.2024. **Published online:** 01.10.2024.