

ИССЛЕДОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Чуйкова Валерия Сергеевна

Аспирант, ФГАУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)»
lersul@mail.ru

STUDY OF THE RATIONALE OF THE USE OF NUTRITIONAL SUPPORT IN THE USE OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES

V. Chuikova

Summary: More than 50 % of cancer patients receiving chemotherapy have nutritional disorders of varying severity. Such malnutrition is of great clinical importance in relation to the development and course of the disease. In this situation, it is necessary to use the means of accompanying therapy. In the course of the study, it was found that the use of nutritional support during drug treatment in cancer patients can increase the proportion of patients with a clinically significant improvement in the quality of life already at the end of the third month of observation, and with a constant regimen of use, the proportion of patients with recovery and weight gain by the end of the sixth month of observation. The data obtained emphasize the need for continuous correction of nutritional deficiencies at all stages of the treatment of cancer patients.

Keywords: nutritional support, chemotherapy, concomitant therapy.

Аннотация. Более 50 % онкологических больных, получающих химиотерапию, имеют нутритивные нарушения той или иной степени тяжести. Подобные нарушения питания имеют важное клиническое значение в отношении развития и течения заболевания. В данной ситуации необходимо применение средств сопроводительной терапии. В ходе проведенного исследования было установлено, что применение нутритивной поддержки при проведении лекарственного лечения у онкологических пациентов позволяет увеличить долю пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни уже на исходе третьего месяца наблюдения, а при постоянном режиме применения — долю пациентов с восстановлением и прибавлением массы тела на исходе шестого месяца наблюдения. Полученные данные акцентируют внимание на необходимости непрерывной коррекции нутритивной недостаточности на всех этапах лечения онкологических пациентов.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, химиотерапия, сопутствующая терапия.

Введение

Лечение онкологических заболеваний довольно часто требует применения лекарственных методов лечения, и, в частности, химиотерапии (ХТ). Химиотерапия может использоваться и как основной метод лечения пациентов, и как дополнительный — совместно с другими методами, такими, например, как лучевая терапия, — а также до или после проведения хирургического лечения.

Применение химиотерапии зачастую сопровождается значительными побочными эффектами, даже несмотря на применение рекомендованных доз [1, 2, 3]. К примеру, результаты исследований свидетельствуют, что более 50% больных, получающих ХТ, имеют нутритивные нарушения той или иной степени тяжести [4]. Подобные нарушения питания имеют важное клиническое значение в отношении развития и течения заболевания — они связаны с плохим прогнозом, являются доказанным независимым фактором риска возможной летальности, а также повышают риск появления небла-

гоприятных сердечно-сосудистых, почечных, печеночных событий и ухудшают качество жизни в целом [5].

Появление побочных эффектов вынуждает врачей снижать дозу препаратов или, в некоторых случаях, полностью отменить их прием. Для сохранения необходимой интенсивности химиотерапевтического режима необходимо применение средств сопроводительной терапии.

В ряде проведенных ранее исследований было показано, что некоторые аминокислоты, микроэлементы и витамины могут снижать выраженность побочных эффектов ХТ, повышать аппетит и положительно влиять на течение заболевания в целом [6, 7].

Однако, правильное назначение препаратов парентерального или энтерального питания осложняется отсутствием общепринятых рекомендаций по этому вопросу, а также ограниченностью средств самой нутритивной терапии. Помимо этого, назначение нутритивной поддержки во время химиотерапии само по себе являет-

ся отдельной проблемой из-за наличия специфических побочных эффектов химиотерапевтических препаратов (например, эметогенности).

Поэтому, целью данного исследования является оценка рациональности различных тактик применения нутритивной поддержки при использовании лекарственных методов лечения, в частности, ХТ.

Материалы и методы

На базе Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы было обследовано 75 онкологических пациентов, из них 53 мужчины и 22 женщины. Критериями включения в исследование являлось: подписанное информированное согласие; возраст пациентов старше 18 лет; второй и далее курс лекарственного лечения; состояние пациента по шкале ECOG ≤ 2 .

Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании; индивидуальная непереносимость компонентов препаратов нутритивной поддержки.

Средний возраст пациентов составил 62 года (56–70 лет).

Структура онкологических заболеваний в зависимости от локализации был распределена следующим образом: С61 (рак предстательной железы) — 34,6 %, С64 (почечноклеточный рак) — 20%, С67 (рак мочевого пузыря) — 6,7 %, С20 (колоректальный рак) — 8 %, С50 (рак молочной железы) — 10,7 %, С16 (рак желудка) — 14,7 %, С18 (рак ободочной кишки) — 5,3 %. Стадирование осуществлялось в соответствии с классификацией TNM 8 пересмотра.

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Все пациенты перед началом внедрения нутритивной поддержки прошли лабораторно-инструментальные методы обследования в рамках клинических рекомендаций по лечению онкологических заболеваний.

Всем пациентам был определен статус по шкале ECOG, а также оценка качества жизни по опроснику EQ-5D. Опросник оценивает статус здоровья на основании 5 компонентов, связанных со следующими аспектами жизни: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль или дискомфорт, беспокойство или депрессия. Основными преимуществами использования EQ-5D в отличие от других общих опросников качества жизни является то, что итоговые данные представляют собой единую балльную оценку здоровья респондента [8].

Таблица 1.

Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	I группа	II группа
N	40	35
Женщины	15	7
Мужчины	25	28
Рак предстательной железы	13	13
Почечноклеточный рак	10	5
Рак мочевого пузыря	3	2
Колоректальный рак	3	3
Рак молочной железы	4	4
Рак желудка	5	6
Рак ободочной кишки	2	2
Возраст, лет	65 ± 5.1	60 ± 3.4
Рост, см	172 ± 5.7	175 ± 6
Масса тела, кг	62 ± 3.4	67 ± 5.0
Индекс массы тела (мин-макс)	22.7 (15.9-32.4)	23.2 (17.9-31.7)
Общий белок, г/л	60 ± 2.5	68 ± 4.2
Гемоглобин, г/л	112 ± 6.7	109 ± 6.9

Каждому обследуемому была проведена комплексная оценка антропометрических показателей, включающая в себя оценку роста, веса и измерение индекса массы тела по формуле $ИМТ = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$. Кроме того, производилось измерение лабораторных показателей венозной крови, а именно уровень гемоглобина (г/л) и общего белка (г/л). Пациенты с индексом массы тела менее 20 и/или уровнем общего белка менее 50 г/л расценивались как однозначно требующие нутритивной поддержки.

Последующие оценки уровня качества жизни, лабораторных и инструментальных показателей производились спустя три и шесть месяцев после начала применения нутритивной поддержки.

В ходе исследования пациенты были рандомизированно распределены по двум группам. В первой группе пациенты, получающие специализированное лекарственное лечение, в дополнение к терапии также получали готовые к употреблению высокобелковые смеси (готовые жидкие смеси, ГЖС) из расчета 36 г белка в день (около 600 ккал). Употребление смесей было постоянным, без каких-либо перерывов в нутритивной поддержке. Во второй группе пациенты получали сухую смесь, требующую самостоятельного разведения (сухая смесь для разведения, ССР), из расчета 500 ккал дополнительной нутритивной поддержки в день. Употребление смеси в этом случае осуществлялось в дни получа-

емой химиотерапии и на протяжении недели после ее получения (за исключением режима XELOX), после чего проводился перерыв до следующего курса химиотерапии.

Состояние пациентов оценивалось на основании данных, полученных во время трех визитов к лечащему врачу. Визит 1 проводился накануне начала одного из курсов ХТ (за исключением первого курса). Визит 2 проводился через 3 месяцев после начала назначенной программы нутритивной поддержки, а визит 3 — через 6 месяцев. Таким образом, между визитом 1 и визитом 3 проходило в среднем 180 дней.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics. При нормальном законе распределения признака в выборке количественные значения отображались в виде медианы. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами, для их сравнения использовался критерий хи-квадрат Пирсона или двухсторонний точный критерий Фишера.

Результаты

На момент начала лечения по программам нутритивной поддержки достоверных различий между двумя сравниваемыми группами установлено не было.

Основными схемами лекарственного лечения в группах пациентов были: для рака предстательной железы — доцетаксел в монорежиме, для почечноклеточного рака — иммунотаргетная терапия пембролизумаб + акситиниб, для рака мочевого пузыря — режим GemCis, для колоректального рака и рака ободочной кишки — режим FOLFOX, для рака желудка — режим XELOX, для рака молочной железы — режим AC. Более подробные данные о получаемых режимах лекарственного лечения представлены в таблице 2.

Первый из изучавшихся показателей — оценка качества жизни по опроснику EQ-5D — достоверно повысился в каждой группе ко второму визиту. Статистически значимых различий на этом этапе между группами выявлено не было. Однако следует отметить, что уже в тот момент пациенты, получающие готовые смеси, отмечали улучшение таких показателей, как подвижность и способность к повседневной деятельности.

К третьему визиту наметилась тенденция к большему улучшению качества жизни у пациентов, получающих ГЖС в постоянном режиме, нежели у пациентов, получающих смеси для разведения с перерывами между курсами химиотерапии (см. Таблицу 3).

Таблица 2.

Режимы лекарственного лечения, получаемые пациентами, включенными в исследование

Локализация	Получаемое лечение	I группа	II группа
Рак предстательной железы	Монохимиотерапия доцетакселом	13	13
Почечноклеточный рак	Пембролизумаб + акситиниб	7	3
	Сунтиниб	2	1
	Пазопаниб	1	1
Рак мочевого пузыря	GemCis	2	1
	GemCarbo	1	1
Колоректальный рак	FOLFOX	2	1
	XELOX	1	2
Рак молочной железы	AC	3	4
	Монохимиотерапия капецитабином	1	0
Рак желудка	XELOX	5	6
Рак ободочной кишки	FOLFOX	2	2

Таблица 3.

Динамика данных опросника EQ-5D в ходе исследования

Визит	Данные опросника, средняя оценка	Группа I	Группа II
1	Подвижность	2.1	2.4
	Уход за собой	2.5	2.3
	Повседневная деятельность	1.9	2.0
	Боль\дискомфорт	1.8	1.9
	Тревога\депрессия	2.0	2.4
Шкала	55.6 [50–65]	62.1 [58–64]	
2	Подвижность	2.3	2.5
	Уход за собой	2.7	2.4
	Повседневная деятельность	2.7	2.3
	Боль\дискомфорт	2.4	2.1
	Тревога\депрессия	2.3	2.4
Шкала	65.5 [63–68]	64.8 [55–67]	
3	Подвижность	2.5	2.5
	Уход за собой	2.9	2.7
	Повседневная деятельность	2.8	2.6
	Боль\дискомфорт	2.5	2.3
	Тревога\депрессия	2.6	2.4
Шкала	68.3 [60–73]	65.9 [54–69]	

Динамика массы тела и уровня общего белка ко второму визиту была положительной в обеих группах, однако различий между группами достоверно установлено не было. К третьему визиту в группе пациентов, получавших ГЖС, уровень общего белка был выше, чем в группе, получавшей ССР (38.2 г/л против 35.3 г/л соответственно). Кроме того, к третьему визиту также наметилась положительная тенденция в области восстановления уровня гемоглобина в обеих группах (в среднем более 110 г/л в обеих группах против средних стартовых 100 и 110 г/л соответственно).

При сравнении изменений массы тела группа, получающая ГЖС, также продемонстрировала преимущество по сравнению с группой ССР — падение массы тела ко второму визиту было менее выраженным в обеих группах, однако именно в первой массу тела к третьему визиту удалось восстановить (см. Рисунок 1).

Интересно, что применение нутритивной поддержки в обеих группах также снизило токсичность применяемых режимов лекарственной терапии — так, например, уже ко второму визиту в обеих группах было отмечено снижение трансаминаз (АЛТ и АСТ), причем во второй группе, получающей ССР, на третьем визите отмечено большее снижение.

Обсуждение

Недостаточность питания относится к одному из наиболее распространенных осложнений, развивающихся

у онкологических пациентов [9, 10, 11]. Механизмы ее развития являются достаточно разнообразными.

Так, тенденция к уменьшению массы тела свидетельствует о развитии синдрома гиперметаболизма (белково-энергетической недостаточности). Потеря скелетной мышечной ткани является ключевой особенностью развития кахексии, связанной с онкологическим процессом, и одновременно ее наиболее изученным аспектом [12]. Мышцы являются источником аминокислот, которые могут быть высвобождены для производства энергии во время катаболических процессов. Для своего развития опухолевым клеткам требуются аминокислоты, в частности глутамин, что приводит к низкому уровню циркуляции глутамина в организме и распаду белка скелетных мышц для высвобождения аминокислот из мышечных клеток [13].

Таким образом, гиперметаболизм в сочетании с возможной симптоматикой, присущей некоторым локализациям онкологических заболеваний (как, например, боль, тошнота и рвота, гастростаз) является одной из основных причин развития недостаточности питания.

Качество жизни онкологических больных является одним из ключевых факторов, влияющих на продолжительность жизни пациентов и эффективность проводимой лекарственной терапии. Качество жизни — субъективное, личное ощущение, отражающее самочувствие человека, без учета каких-либо объективных показате-

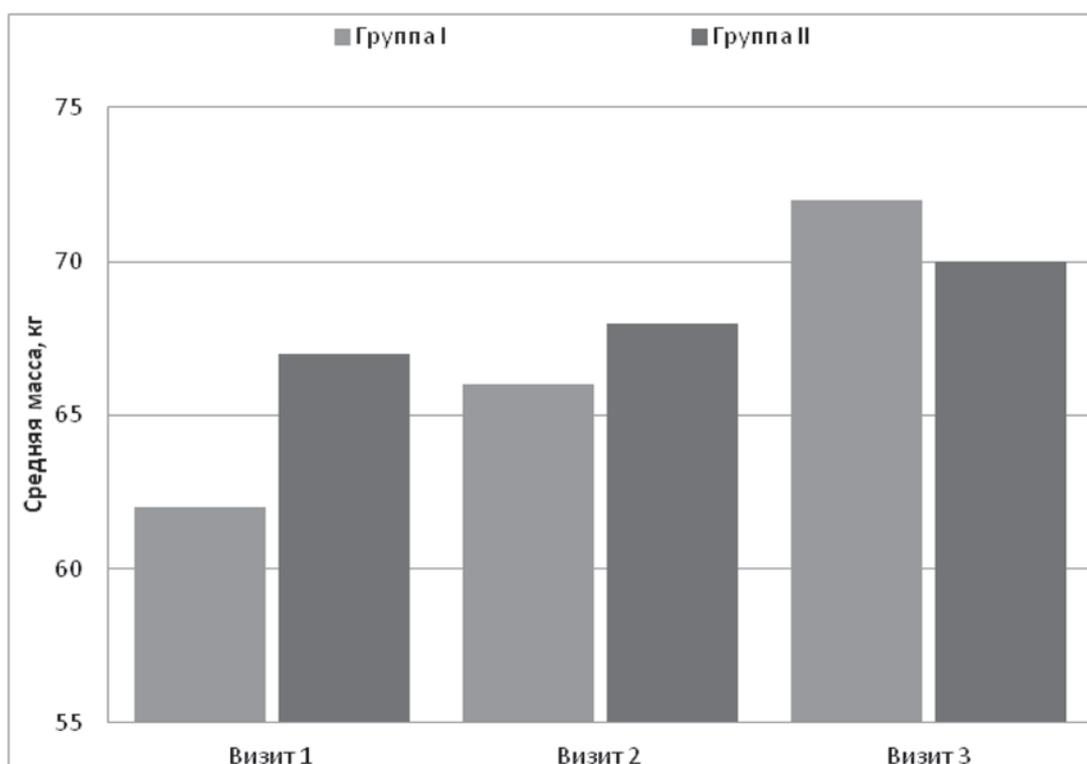


Рис. 1. Динамика изменений средней массы тела (в кг) пациентов в группах сравнения

телей. Именно поэтому оценка качества жизни крайне важна для определения дальнейшего прогноза заболевания — она показывает, как больные относятся к своему состоянию и как меняется это отношение на фоне проводимой терапии.

В данном исследовании показано, что проведение нутритивной поддержки, особенно в постоянном, непрерывном режиме, улучшает качество жизни пациентов, наряду с объективными, антропометрическими, лабораторными и инструментальными показателями. Также важным аспектом применения нутритивной поддержки, показанным в данном исследовании, оказалась способность снижать токсичность проводимого лекарственного лечения — однако в данной работе производилась оценка только печеночных показателей, поэтому требуются дальнейшие исследования на эту тему.

Заключение

В ходе проведенного исследования было установлено, что применение нутритивной поддержки при проведении лекарственного лечения у онкологических пациентов позволяет увеличить долю пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни уже на исходе третьего месяца наблюдения, а при постоянном режиме применения — долю пациентов с восстановлением и прибавлением массы тела на исходе шестого месяца наблюдения. Кроме того, использование препаратов нутритивной поддержки позволило увеличить число пациентов с отсутствием печеночной токсичности по показателям АЛТ и АСТ.

Полученные данные акцентируют внимание на необходимости непрерывной коррекции нутритивной недостаточности на всех этапах лечения онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oun, R., Moussa, Y.E., & Wheate, N.J., (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton transactions* (Cambridge, England: 2003), 47(19), 6645–6653.
2. Saadet, E.D., & Tek, I. (2022). Evaluation of chemotherapy-induced cutaneous side effects in cancer patients. *International journal of dermatology*, 61(12), 1519–1526.
3. De Francia, S., Mancardi, D., Berchiolla, P., Armando, T., Storto, S., Allegra, S., Soave, G., Racca, S., Chiara, F., Carnovale, J., Ciuffreda, L., & Mussa, M.V. (2022). Gender-specific side effects of chemotherapy in pancreatic cancer patients. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 100(4), 371–377.
4. Kim, S.H., Lee, S.M., Jeung, H.C., Lee, I.J., Park, J.S., Song, M., Lee, D. K., & Lee, S.M. (2019). The Effect of Nutrition Intervention with Oral Nutritional Supplements on Pancreatic and Bile Duct Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Nutrients*, 11(5), 1145.
5. Melo-Alvim C, Miguel-Semedo P, Paiva RS, Lobo-Martins S, Luna-Pais H, Costa AL, Santos AR, Florindo A, Vasconcelos AL, Abrunhosa-Branquinho AN, Palmela P, Fernandes L, Presa DL, Costa L, Ribeiro L. Pretreatment hemoglobin level as a prognostic factor in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020 Sep-Oct; 25(5):768-774. doi: 10.1016/j.rpor.2020.07.002. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32802001; PMCID: PMC7413985.
6. De Cicco, P., Catani, M. V., Gasperi, V., Sibilano, M., Quaglietta, M., & Savini, I. (2019). Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients*, 11(7), 1514.
7. Sadeghi, M., Keshavarz-Fathi, M., Baracos, V., Arends, J., Mahmoudi, M., & Rezaei, N. (2018). Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*, 127, 91–104.
8. Roudijk, B., Ludwig, K., & Devlin, N. (2022). EQ-5D-5L Value Set Summaries. In N. Devlin (Eds.) et. al., *Value Sets for EQ-5D-5L: A Compendium, Comparative Review & User Guide*. (pp. 55–212).
9. Hamdan, M.H., Badrasawi, M.M., & Abu Alwafa, R.W. (2021). Nutrition and functional status among Palestinian cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 17(2), 264–270.
10. Laviano, A., Di Lazzaro, L., & Koverech, A. (2018). Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 77(4), 388–393.
11. Qin, N., Jiang, G., Zhang, X., Sun, D., & Liu, M. (2021). The Effect of Nutrition Intervention With Oral Nutritional Supplements on Ovarian Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Frontiers in nutrition*, 8, 685967.
12. Schmidt SF, Rohm M, Herzig S, Berriel DM. Cancer Cachexia: More Than Skeletal Muscle Wasting. *Trends Cancer*. 2018;4:849–860.
13. Michalak KP, Mackowska-Kedziora A, Sobolewski B, Wozniak P. Key roles of glutamine pathways in reprogramming the cancer metabolism. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:964321.

© Чуйкова Валерия Сергеевна (Iersul@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»