

НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМАХ

Ольга Сергеевна ИВАНЧЕЙ¹, Лев Евгеньевич ПАНИН²,
Юлия Николаевна ОБГОЛЬЦ³, Галина Викторовна ШАМАЕВА³

¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

²НИИ биохимии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³МБУЗ Государственная клиническая больница № 2
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

Проведено исследование нутритивного статуса у 192 больных неходжкинскими злокачественными лимфомами высокой и низкой степени злокачественности. Выявлено, что до начала лечения идеальную массу тела имели 66 человек (34,4 %), а длительность заболевания и высокая степень злокачественности негативно влияла на нутритивный статус. Среди обследуемых с продвинутыми стадиями (III–IV) заболевания достоверно реже, чем среди пациентов с начальными стадиями, встречались лица с избытком веса, а среди пациентов с агрессивными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом больных с дефицитом веса было в 10,2 раза больше, чем среди обследуемых с индолентными вариантами заболевания. При проведении полихимиотерапии более чем у половины пациентов (54,7 %) снижалась масса тела вследствие негативного влияния цитостатических препаратов.

Ключевые слова: неходжкинские злокачественные лимфомы, нутритивный статус, идеальная масса тела, ожирение, гипотрофия.

Введение

Неходжкинские злокачественные лимфомы (НХЗЛ) — это гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, отличающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на лечение и прогнозу. В течение последних лет заболеваемость НХЗЛ имеет неизменную тенденцию к росту [1]. При неходжкинских лимфомах 5-летняя выживаемость широко варьирует в зависимости от варианта опухоли: при В-клеточных лимфомах маргинальной зоны, MALT- и фолликулярных лимфомах она превышает 70 %, тогда как при Т-лимфобластных, периферических Т-клеточных НХЗЛ этот показатель ниже 30 % [2]. Вместе с тем в последние десятилетия отмечен прогресс в лечении лимфом, который связан с использованием в программах полихимиотерапии моноклональных антител в сочетании с высокоэффективными противоопухолевыми препаратами, что позволяет добиться у высокого процента больных полных ремиссий. Следует отметить, что у большинства пациентов отмечаются побочные эффекты и осложнения полихимиотерапии. Возникающие нарушения определяются типом лекарственного препарата, особенностями фармакодинамики и фармакокинетики, длитель-

ностью курса, индивидуальной переносимостью химиопрепарата. Наиболее часто встречаются диарея, тошнота и рвота, которые возникают у всех пациентов, получающих циклофосфан, нитрозомочевину, цисплатин, карбоксамид. Диарея и рвота приводят к потерям жидкости и электролитов, гиповолемии и метаболическому гипокалиемическому, гипохлоремическому алкалозу. При химиотерапии метотрексатом, доксорубицином, винбластином могут развиваться мукозиты и изъязвления слизистой оболочки. Для этих больных характерно развитие непереносимости содержащих лактозу продуктов питания. Применение винкристина может сопровождаться появлением болей в животе и развитием тяжелого кишечного пареза вплоть до кишечной непроходимости.

При снижении уровня альбумина возможно увеличение токсичности и уменьшение эффективности цитостатических препаратов, связывающихся с белками. К ним относятся таксаны, эритрофилотоксины, антрациклины [3, 4]. Известно, что при злокачественных новообразованиях происходит нарушение пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта, обмена аминокислот и белков, в частности, потеря тканевых аминокислот и протеинов вследствие усиления реакций глюконеогенеза, уменьшение содержания альбу-

Иванчей О.С. — ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post_gem@mail.ru

Панин Л.Е. — академик РАМН, директор, e-mail: post_gem@mail.ru

Обгольц Ю.Н. — врач-гематолог, e-mail: post_gem@mail.ru

Шамаева Г.В. — к.м.н., врач-гематолог, e-mail: post_gem@mail.ru

минов в крови в результате ускорения их распада, потеря азота с мочой, увеличение расхода энергии тканями, а также активный захват азота, глюкозы, витаминов и других соединений растущей опухолью. В итоге возникает дефицит соответствующих метаболитов в организме. Постепенно организм переходит в белково-сберегающий режим работы, и глюконеогенез возобновляется лишь при полном истощении запасов жира [5]. Так, если в первые дни голодания потери белка составляют 10–12 граммов в сутки, то на четвертой неделе — лишь 3–4 грамма при отсутствии выраженного внешнего стресса. У больных с запущенными стадиями злокачественных новообразований на фоне опухолевой интоксикации полиорганная недостаточность провоцирует синдром системной воспалительной реакции и супрессию иммунного ответа, что является самой частой причиной смерти.

В последние годы в литературе все чаще встречается термин «нутритивный статус» (статус питания, пищевой статус), под которым понимают совокупность показателей, обусловленных конституцией, полом, возрастом, морбидным состоянием, отражающих течение метаболических процессов в организме конкретного человека [6]. Статус питания также определяют как комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента [7], то есть нутритивный статус пациента — это степень реального обеспечения физиологических потребностей организма в нутриентах.

В процессе госпитализации и лечения онкологического больного нутритивный статус ухудшается, что связано с применением цитостатических препаратов, нередко приводящих к лекарственно-индуцированной депрессии кроветворения, развитию токсического гепатита, кардиомиопатии и кардиосклероза, нарушению функции желудочно-кишечного тракта [8–10]. Учитывая вышесказанное, представляется важным изучение данной проблемы у больных НХЗЛ.

Цель работы — оценить нутритивный статус больных НХЗЛ в динамике полихимиотерапии.

Материал и методы

Для оценки нутритивного статуса больных лимфомами было обследовано 192 пациента с установленным диагнозом НХЗЛ, поступивших в городской гематологический центр в 2006–2008 гг. на программное лечение, из них мужчин — 97 (50,5 %), женщин — 95 (49,5 %). Средний возраст больных составил $53,1 \pm 13,6$ лет. Среди всех обследуемых В-симптомы, к которым относятся температура тела выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспалительного процесса, ночная профузная потливость и снижение массы тела на 10 % и более за последние 6 месяцев [11], определялись у 113 (58,9 %) человек. Индолентные (медленно прогрессирующие) НХЗЛ (низкой

степени злокачественности, НСЗ) выявлялись у 81 человека (42,4 %), агрессивные НХЗЛ (высокой степени злокачественности, ВСЗ) встречались у 111 больных (57,6 %).

Всем больным проведено обследование и лечение по единой программе, включающей клинические, лабораторные, рентгенологические и функциональные методы исследования. Тщательно анализировалась противоопухолевая терапия, ее переносимость, осложнения, течение болезни, объективный статус больного с оценкой тяжести состояния, наличие и степень тяжести сопутствующих заболеваний. Идеальную массу тела (ИдМТ) рассчитывали по формуле Лоренца:

ИдМТ для мужчин (кг) = Рост (см) — 100 — [(Рост (см) — 152) $\times$ 0,2];

ИдМТ для женщин (кг) = Рост (см) — 100 — [(Рост (см) — 152) $\times$ 0,4].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартных программ Windows Office и Statistica 6.0. Проводился расчет среднеарифметических величин (M) и ошибки средней арифметической (m). Различие количественных показателей рассчитывалось по критерию Манна — Уитни, качественных — по критерию χ^2 , результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Расчет ИдМТ по формуле Лоренца показал, что в группе больных НХЗЛ до начала лечения идеальную массу тела имели всего 66 человек (34,4 %), избыток веса выявлялся у 81 человека (42,2 %) и недостаток массы — у 45 (23,4 %). При этом избыточная масса тела на момент постановки диагноза встречалась достоверно чаще, чем ее дефицит ($p = 0,007$). Вероятно, это связано с тем, что пациенты этой группы, как правило, пожилые люди, в основном — женщины (56 человек, 69,1 %) со средним возрастом $59,2 \pm 8,43$ года, находящиеся в менопаузе, что, по-видимому, являлось причиной избыточной массы тела вследствие гормональных перестроек в организме. Патогенетическими механизмами ожирения у женщин старшей возрастной группы можно назвать снижение концентрации лептина, относительную гиперандрогению, замедление обмена веществ, снижение активности липопротеинлипазы, на что указывают исследования Кахтурии Ю.Б. [12]. Также у пожилых людей имеются возрастные нарушения деятельности регуляторных центров гипоталамуса, связанные с повышением их активности и уменьшением чувствительности центра насыщения к лептину, а также угнетение адаптивного термогенеза, что приводит к понижению активности Р-адренорецепторов, уменьшению количества тиреоидных гормонов, в частности T_3 и реверсивного T_3 . В этой ситуации у лиц, склонных к ожирению, адаптивный термогенез снижается и интенсивность липогенеза превышает интенсивность липолиза [13]. Таким об-

Таблица 1

Отклонения от идеальной массы тела в зависимости от стадии НХЗЛ

Стадия	Дефицит веса (1)		Нормальный вес (2)		Избыток веса (3)		p
	n	%	n	%	n	%	
I–II (4)	4	14,8	4	14,8	19	70,4	$p_{1-3,2-3} = 0,016$
III–IV (5)	41	24,8	62	37,6	62	37,6	$p > 0,05$
p	$p_{4-5} > 0,05$		$p_{4-5} = 0,02$		$p_{4-5} = 0,03$		

разом, до начала лечения нормальную массу тела имела лишь треть пациентов.

При исследовании ИдМТ в зависимости от стадии заболевания было отмечено, что среди больных с начальными стадиями заболевания (I–II) нормальная масса тела и дефицит веса определялись у равного количества пациентов (по 4 человека), тогда как избыток веса в этой группе встречался в 4,8 раза чаще (у 19 человек), то есть начальные стадии заболевания не оказывают столь существенного влияния на исходные показатели массы тела (табл. 1). В группе обследуемых с продвинутыми стадиями (III–IV) заболевания достоверно реже встречались пациенты с избытком веса по сравнению с больными с начальными стадиями, что свидетельствует о том, что длительность заболевания, то есть нарастание опухолевой массы, отрицательно влияет на нутритивный статус пациента.

Для определения влияния степени злокачественности лимфомы на нутритивный статус среди пациентов с НХЗЛ были выделены больные с агрессивными лимфомами (к которым, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, относятся лимфобластная, фолликулярная (III тип), иммунобластная, центробластная) и индолентными лимфомами (пролимфоцитарная, centroцитарная, лимфоплазмоцитарная, MALT-лимфома, лимфома маргинальной зоны и анапластическая). В группе больных НХЗЛ НСЗ нормальная масса тела определялась у 47 больных (24,5 %), низкий

вес – только у 4 человек (2,1 %), ожирение – у 30 (15,6 %) (табл. 2). Подобное распределение, вероятно, свидетельствует о том, что индолентное, медленно прогрессирующее течение заболевания практически не влияет на изменение исходного веса у больного. Среди пациентов с НХЗЛ ВСЗ нормальный вес имели всего 19 человек (9,9 %), а дефицит веса – уже 41 (21,4 %), то есть в группе обследуемых с НХЗЛ ВСЗ достоверно чаще, чем у больных с НХЗЛ НСЗ, выявлялся дефицит веса ($p = 0,0001$) и достоверно реже – нормальная масса тела ($p = 0,007$). Таким образом, среди пациентов с НХЗЛ ВСЗ отклонения веса от нормальных значений определялись достоверно чаще (табл. 2).

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что степень злокачественности лимфомы оказывает существенное влияние на нутритивный статус пациента: среди пациентов с агрессивными вариантами НХЗЛ больные с нормальным весом встречались в 2,5 раза реже, чем среди обследуемых с индолентными вариантами заболевания, а пациенты с дефицитом веса – в 10,2 раза чаще.

Среди больных НХЗЛ 113 человек (58,8 %) имели признаки интоксикации (В-симптомы), у 79 (41,1 %) эти признаки не определялись. В группе пациентов с признаками интоксикации (В-симптомами) только 26 человек имели нормальную массу тела (23 %), а у 87 (77 %) определялись отклонения веса от ИдМТ, из них дефицит массы был выявлен у 35 больных (31 %), тогда как среди пациентов

Таблица 2

Изменения веса в зависимости от степени злокачественности НХЗЛ

Стадия	Дефицит веса (1)		Нормальный вес (2)		Избыток веса (3)		p
	n	%	n	%	n	%	
НСЗ (4)	4	2,1	47	24,5	30	15,6	$p_{1-2, 1-3} = 0,0001$
ВСЗ (5)	41	21,4	19	9,8	51	26,6	$p_{1-2} = 0,022$ $p_{2-3} = 0,002$
Всего	45	23,5	66	34,3	81	42,2	
p	$p_{4-5} = 0,0001$		$p_{4-5} = 0,007$		$p > 0,05$		

Таблица 3

Изменения веса в зависимости от наличия или отсутствия В-симптомов в группе больных НХЗЛ

Признаки интоксикации (В-симптомы)	Дефицит веса (1)		Нормальный вес (2)		Избыток веса (3)		p
	n	%	n	%	n	%	
Есть (4)	35	31	26	23	52	46	$p_{2-3} = 0,016$
Нет (5)	10	12,7	40	50,6	29	36,7	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,01$
p	$p_{4-5} = 0,004$		$p_{4-5} = 0,022$		$p > 0,05$		

без В-симптомов нормальный вес определялся у половины больных — у 40 (50,6 %) человек, дефицит веса — всего у 10 (12,7 %) и повышенная масса тела — у 29 (36,7 %) (табл. 3). Таким образом, при наличии признаков интоксикации у пациентов с НХЗЛ достоверно чаще (в 2,5 раза) выявлялся дефицит веса по сравнению с больными, у которых эти признаки не определялись, а в группе больных без В-симптомов в 2,2 раза чаще по сравнению с пациентами, имеющими признаки интоксикации, встречалась нормальная масса тела.

После окончания курса полихимиотерапии было отмечено, что у более чем половины пациентов (105 человек, 54,7 %) масса тела снизилась, в среднем на $2,8 \pm 1,2$ кг (1–6 кг), у 82 (42,7 %) — не изменилась и только у 5 (2,6 %) — повысилась на 1–1,5 кг. Подобное распределение подтверждает тезис о негативном влиянии полихимиотерапии на нутритивный статус больных, что приводит к снижению массы тела.

Анализ факторов, влияющих на уменьшение веса в динамике полихимиотерапии, показал, что среди больных, снизивших вес, почти половина (52 человека, 49,5 %) до начала лечения имели повышенную массу тела, 36 (34,3 %) — нормальную и только 17 (16,2 %) — пониженную, то есть пациенты с нормальным весом и ожирением достоверно чаще снижали массу тела, чем имевшие гипотрофию ($p = 0,0001$ и $p = 0,03$ соответственно).

Таким образом, при сравнении нутритивного статуса больных НХЗЛ до лечения и после курса полихимиотерапии было отмечено, что количество пациентов с ожирением уменьшилось на 23,4 %, а с дефицитом веса и гипотрофией увеличилось на 13,3 %.

Заключение

Проведенное исследование показало, что среди больных НХЗЛ, имеющих высокую степень злокачественности заболевания и выраженную агрессивность опухолевого процесса, дефицит питания выявлялся чаще, чем у пациентов с НХЗЛ НСЗ, а проведение цитостатического лечения приводило к дальнейшему ухудшению нутритивного статуса — число пациентов с гипотрофией увеличилось на 13,3 %.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ // Вестн. Рос. онкол. науч. центра. 2006. 17. 3. (1). 132.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Statistics of malignant new growths in Russia and the CIS countries // Vestn. Ros. onkol. nach. centra. 2006. 17. 3. (1). 132.
3. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Ред. М.А. Волкова. 2007. 724–770.
4. Поддубная И.В. Non-Hodgkin's lymphomas // Clinical oncohematologia: guidelines for physicians / Ed. M.A. Volkova. 2007. 724–770.
5. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М., 1982. 224 с.
6. Гершанович М. Л. Complications at chemo- and hormone-therapy of malignant tumors. M., 1982. 224 p.
7. Гарин А.М., Переводчикова Н.И., Сыркин А.Б. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Ред. Н.И. Переводчикова. 2007. 704 с.
8. Гарин А.М., Переводчикова Н.И., Сыркин А.Б. Management on chemotherapy of tumor diseases / Ed. N.I. Perevodchikova. 2007. 704 p.
9. Лаври Г.Г., Гловер П. The metabolic and nutritional response to critical illness // Curr. Opin. Crit. Care. 2000. 6. 233–238.
10. Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курыгин А.А. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. СПб.: Специальная литература, 1996. 330 с.
11. Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курыгин А.А. Enteral artificial feeding in intensive medicine. SPb.: Spetsial'naya literature, 1996. 330 p.
12. Милованов Ю.С. Нутритивный статус у больных хронической болезнью почек на диализном этапе // Вестн. науч.-тех. развития. 2010. 3. (31). 11–24.
13. Милованов Ю.С. Nutritive status at patients with chronic kidneys disease at before-dialysis stage // Vestn. nach.-tekh. razvitiya. 2010. 3. (31). 11–24.
14. Славiero К.А., Рид Ж.А., Кларк С.Д. et al. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy // Nutr. Cancer. 2003. 46. 148–157.

9. Cederholm T., Jagren C., Hellstrom K. Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients // *Am. J. Med.* 1995. 98. 67–74.
10. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М., 2002. 4–8.
- Popova T.S., Shestopalov A.E., Leiderman I.N. Nutritive support to patients in critical conditions. M., 2002. 4–8.
11. Демина Е.А. Современные подходы к лечению лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина) // *Совр. онкол.* 2002. 4. (1). 29–33.
- Demina E.A. Modern approaches to treatment of lymphogranulomatosis (Hodgkin's lymphoma) // *Sovr. onkol.* 2002. 4. (1). 29–33.
12. Калашникова М.Ф., Сыч Ю.П., Кахтурия Ю.Б. Использование свойств гестагенного компонента заместительной гормональной терапии у больных с эндокринопатиями // *Рус. мед. журн.* 2000. 8. (11). 453–461.
- Kalashnikov M.F., Sych Yu.P., Kahturiya U.B. Use of properties of hestagen component of replaceable hormonal therapy at patients with endocrinopathy // *Ros. med. zhurn.* 2000. 8. (11). 453–461.
13. Прилепская В.Н. Поликлиническая гинекология. М., 2005. 640 с.
- Prilepskaya V.N. Polyclinic gynecology. M., 2005. 640 p.
14. Allison S.P. Nutrition in medicine: A physician's view. Brussels: Institut Danone, 1996.

NUTRITIVE STATUS AT NON-HODGKIN'S MALIGNANT LYMPHOMAS

Olga Sergeevna IVANCHEY¹, Lev Evgenievich PANIN²,
Yulia Nikolaevna OBGOLTS³, Galina Viktorovna SHAMAEVA³

¹*Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

²*Institute for Biochemistry SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov st., 2*

³*State Clinical Hospital № 2
630051, Novosibirsk, Polzunov st., 21*

The research of nutritive status of 192 patients with non-Hodgkin's malignant lymphoma of high and low malignance level has been conducted. It has been revealed, that the ideal body weight was at 66 patients (34,4 %) before the treatment, but duration of disease and high degree of malignance negatively influenced on the nutritive status. Overweight patients were encountered significantly rare among patients with advanced stages of disease (III–IV), in comparison to early stages. On the other hand, among patients with aggressive types of non-Hodgkin's lymphoma people with the lack of weight were encountered 10,2 times more infrequent, than among patients with low degree of malignance — 41 (21,4 %) vs. 4 (2,1 %). During polychemotherapy more than a half of patients lowered their weight due to negative influence of cytostatic drugs.

Key words: non-Hodgkin's malignant lymphoma, nutritive status, ideal body weight, obesity, hypotrophy.

Ivanchey O.S. — assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru

Panin L.E. — academician of RAMS, director, e-mail: post_gem@mail.ru

Obgolts Y.N. — hematologist, e-mail: post_gem@mail.ru

Shamaeva G.V. — candidate of medical sciences, hematologist, e-mail: post_gem@mail.ru