

# Выбор тактики комбинированного лечения пациентов со злокачественными онкозаболеваниями толстой кишки

А. Н. Костюченко, Г. Г. Варванина, Г. С. Михайлянц, М. А. Данилов

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения Москвы»

## РЕЗЮМЕ

**Цель работы.** Определить дефиницию нутриционного угасания и его характеристики в различные фазы канцерогенеза, показать роль консультирования нутрициологом в выборе программ персонализированной метаболической коррекции.

**Материалы и методы.** 107 пациентов с аденокарциномой головки поджелудочной железы (Т3 и Т4). Помимо традиционных методов, оценивали нутритивный статус по параметрам известного персонализированного алиментационно-волемического диагноза и основных общих метаболических синдромов (воспалительного, гиперметаболизма-гиперкатаболизма, токсико-анемического, анорексии-кахексии).

**Результаты.** Выделены фазы нутриционного угасания, в соответствии с которыми разработаны оригинальные схемы метаболической коррекции. Эффективность применявшихся программ, рассчитанных по степени НУ, оказалась существенно выше в сравнении со стандартными решениями. Целесообразность использования такой тактики подтверждена (помимо традиционных тестов) измерением метаболизма в лизосомах (по данным анализа уровня катепсина L с помощью ИФА в сыворотке крови рассматриваемых групп пациентов).

**Выводы.** 1) При определении тактики нутриционного лечения онкопациентов целесообразно выделять фазы нутриционного угасания, на основании которых проводить дифференцированную метаболическую коррекцию. 2) Роль нутриционного консультирования (наряду с консультированием хирургом и анестезиологом) позволяет уточнить стратегию лечения пациентов с онкологической патологией, а в ряде случаев и внести коррективы в выбор характера оперативного пособия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нутриционное угасание, колоректальный рак, катепсин L.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Choice of tactics of combined treatment of patients with malignant diseases of colon

L. N. Kostyuchenko, G. G. Varvanina, G. S. Mikhailyants, M. A. Danilov

Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia

## SUMMARY

**The aim.** To determine the definition of nutritional extinction and its characteristics in various phases of carcinogenesis, to show the role of nutritional counseling in the selection of personalized metabolic correction programs.

**Materials and methods.** 107 patients with pancreatic head adenocarcinoma (T3 and T4). In addition to traditional methods, the nutritional status was assessed according to the parameters of the well-known personalized alimentary-volemic diagnosis and the main common metabolic syndromes (inflammatory, hypermetabolism-hypercatabolism, toxic-anemic, anorexia-cachexia).

**Results.** The phases of nutritional extinction are identified, in accordance with which the original schemes of metabolic correction are developed. The effectiveness of the programs used, calculated according to the degree of well-being, was significantly higher in comparison with standard solutions. The feasibility of using this tactic was confirmed (in addition to traditional tests) by measuring the metabolism in lysosomes (according to the analysis of the level of cathepsin L using ELISA in the blood serum of the considered groups of patients).

**Conclusions.** 1) When determining the tactics of nutritional treatment of cancer patients, it is advisable to distinguish the phases of nutritional extinction, on the basis of which to carry out a differentiated metabolic correction. 2) The role of nutritional counseling (along with consulting with a surgeon and an anesthesiologist) allows you to clarify the strategy of treatment of patients with oncological pathology, and in some cases, make adjustments to the choice of the nature of the surgical aid.

**KEY WORDS:** nutritional extinction, colorectal cancer, cathepsin L.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Вступление

Современный принцип выбора противоопухолевого лечения – это его индивидуализация в зависимости от патоморфологических и биологических (молекулярно-генетических) особенностей опухоли, а также особенностей организма больного. Ежегодно в практику входят как новые противоопухолевые препараты, так и апробируются новые технологические подходы к ведению пациентов со злокачественными новообразованиями в различных фазах канцерогенеза.

**Цель данной работы:** определить дефиницию нутриционного угасания и его характеристики в различные фазы канцерогенеза, показать роль консультирования нутрициологом в выборе программ персонализированной метаболической коррекции.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 108 пациентов с колоректальным раком (Т3 и Т4). Помимо традиционных методов обследования (охарактеризованных в «Клинических рекомендациях», утвержденных Общероссийским национальным союзом «Ассоциация онкологов России» в 2019–2020 годах) [1, 2, 3, 4], оценивали нутритивный статус по параметрам известного персонализированного АДВ (алиментационно-волемического диагноза) и основных общих метаболических синдромов (воспалительного, гиперметаболизма-гиперкатаболизма, токсико-анемического, анорексии-кахексии), а также параметров биоимпедансометрии состава тела. Ранний маркер молекулярных нарушений катепсин L определяли методом ELISA. Статобработка – по Statistic 15.

## Степень нутриционного угасания

Пациенты, подвергшиеся радикальному хирургическому и (или) комплексному лечению (1 степень)	Пациенты, получавшие только различные схемы химиотерапии (2 степень)	Крайне тяжелые пациенты, получающие паллиативную помощь (3 степень)
<p>Снижение ЖЕЛ и резервов дыхания ниже 60 % как прогностический фактор сложного п/о периода</p> <p>Вторичный иммунодефицит различной степени выраженности</p> <p>Снижение ФВ сердца ниже 50%</p> <p><b>3–8 баллов по АРАСНЕ</b></p> <p>Потребности около 90 г/сут белка, энергопотребности 2500–2600 ккал/сут</p> <p>Дефицит циркулирующего белка, невыраженный дефицит соматических белков</p> <p>ПИФ и АСФ практически не определяются</p> <p>По АД 31–32 балла и др.</p>	<p>Синдром кишечной недостаточности В ряде случаев — наличие стом</p> <p><b>Молекулярные маркеры</b> (повышенный липолиз, повышенный катаболизм мышечного белка при сниженном его синтезе в мышцах)</p> <p><b>Шкала Карновского 40 и более баллов</b></p> <p><b>АВД более 33</b></p> <p>Эндотоксикоз (может быть 1, 2 или 3 степени, чаще 2 степени)</p> <p>Потребности около 3500–4000 ккал/сут, протеиновые потребности 110–120 г/сут</p> <p>Печечно-почечная дисфункция различной выраженности</p> <p>Дефицит жидкости</p> <p>Снижение соматического белка</p> <p>Снижение общих липидов</p> <p>Дефицит железа, калия</p> <p>Тяжесть 9–11 по АРАСНЕ</p> <p><b>ИНТОКСИКАЦИОННЫЙ СИНДРОМ</b></p> <p><b>ПАЦИЕНТЫ с высоким ИНР, печеночной дисфункцией, выживаемость до 3–4 лет [34 балла по критериям АВД]</b></p>	<p>Рост жидкости в тканевом секторе (ОВ и ВВ рост = прогноз —)</p> <p>Дефицит циркулирующих калия, магния, цинка</p> <p><b>РЕФРАКТЕРНАЯ КАХЕКСИЯ</b>, снижение общей липидной массы, соматического белка, висцерального белка</p> <p><b>Токсико-анемический синдром</b> Печечно-почечная недостаточность</p> <p><b>Степень тяжести 12 и &gt; по АРАСНЕ</b></p> <p>Потребности в белке 78–84 г/сут</p> <p>Энергопотребности 1200–1300 ккал/сут</p> <p>Синдром кишечной недостаточности (нарушение активности кишечной микрофлоры, угнетение пищеварительно-транспортной функции, в ряде случаев — наличие стом)</p> <p><b>Шкала Карновского 40 и менее</b></p> <p>Молекулярные маркеры (ПИФ высокий при АСФ в норме) <b>[36 и более баллов]</b></p>

Рисунок 1. Критерии степеней нутриционного угасания в соответствии с АВД [3].

## Результаты

В последнее время в стационары для хирургического и химиолечения зачастую поступают пациенты, имеющие не очень сниженную массу тела (в том числе не сниженную совсем), пациенты с различной степенью кахексии составляют всего около 10%. При этом в нутриционной коррекции и поддержке (НП) и нутриционной коррекции нуждаются около 30% больных с измененными параметрами белково-энергетического, волемиического, электролитного гомеостаза. НП — это процесс обеспечения адекватного питания с помощью методов, отличных от обычного приема пищи, включающих в себя парентеральное питание, трубчатое (в том числе интрагастральное и энтеральное через стому и др.) питание или их комбинацию. Но не всем необходим полный набор сред НП. Так, в терминальной фазе «пациенты умирают не потому, что не едят, но они не едят потому, что умирают» (Cecily Saunders, 2005).

Для диагностики данного состояния рекомендуют тестовую процедуру (регидратации, питания).

У нетерминальных пациентов в ряде случаев сохранено в какой-то степени всасывание, но выражен интоксикационный синдром, у ряда больных — болевой синдром и др. Каковы же критерии выбора объема оказания дифференцированной (персонализированной) нутриционной помощи этим различным группам пациентов?

Отвечая на данный вопрос, нам удалось выделить три группы пациентов с различными уровнями метаболических нарушений, позволяющих определить фазы постепенной деградации метаболических процессов, обозначенных нами как нутриционное угасание (НУ). В основу выделения групп, как указывалось выше, положены критерии, опирающиеся на известный АВД и основные метаболические синдромы, характерные для онкопациентов (рис. 1 и 2).

Как правило, первую фазу НУ составляли пациенты после хирургического и комбинированного лечения с нутриционной недостаточностью в 30–31 балл по АВД, вторую фазу — пациенты с нутриционной недостаточностью в 32–34 балла по АВД с присоединившимся выраженным токсико-анемическим синдромом, третью фазу — паллиативные пациенты с нутриционной недостаточностью в 35 и более баллов, в том числе со значительной встречаемостью болевого синдрома. Нутриционная недостаточность у этих групп соответствовала критериям, приведенным на рисунке 1.

В соответствии с выделенными степенями определена тактика лечения. При I степени НУ целесообразно использование нутритивной поддержки по потребностям, по рекомендациям ESPEN; при II степени НУ в структуре нутриционной поддержки обязательно использование детоксицирующего компонента (в частности, детоксикационное питание специальными нутритивными составами в зависимости от фазы детоксикации); при III степени — заместительная нутриционная поддержка низкоэнергетическими низкобелковыми составами в сочетании (рис. 3) с анальгезирующей терапией и психологической поддержкой, что согласуется с тактикой, описанной К. Лезером с соавт. (2013).

Для обеспечения такого персонализированно-группового подхода особенно была актуальна не скрининговая, а полная диагностика нарушений нутриционного статуса, обеспечиваемого специалистом-нутрициологом. В связи с этим целью второй части работы стало показать необходимость метаболического консультирования (консультации нутрициолога) уже в предоперационном периоде, что может ограничить выбор характера оперативного вмешательства. Были отобраны две группы пациентов с аденокарциномами головки поджелудочной железы в стадиях T2N0M0, T2N1M0, T3N1M1, T4N0M1, составившие соответственно две группы (прошедшие неoadьювантную консультацию только хирурга и анестезиолога и прошедшие консультацию хирурга, анестезиолога и нутрициолога). Пациенты первой группы (25 человек) прошли предоперационное консультирование у анестезиолога, хирурга. Вторая группа пациентов (11 человек), помимо консультации анестезиолога и хирурга, обследована нутрициологом. У всех оценены операционный, анестезиологический и нутриционный риски по стандартным методикам и определена тактика лечения, учитывающая в том числе нутриционный риск. Оказалось, что у второй группы послеоперационный период протекал более легко, с меньшим количеством хирургических и метаболических осложнений, в 1,5 раза меньшим койко-днем. При этом операционный и анестезиологический риски не всегда

## ОСНОВНЫЕ ОБЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ОНКОЛОГИИ

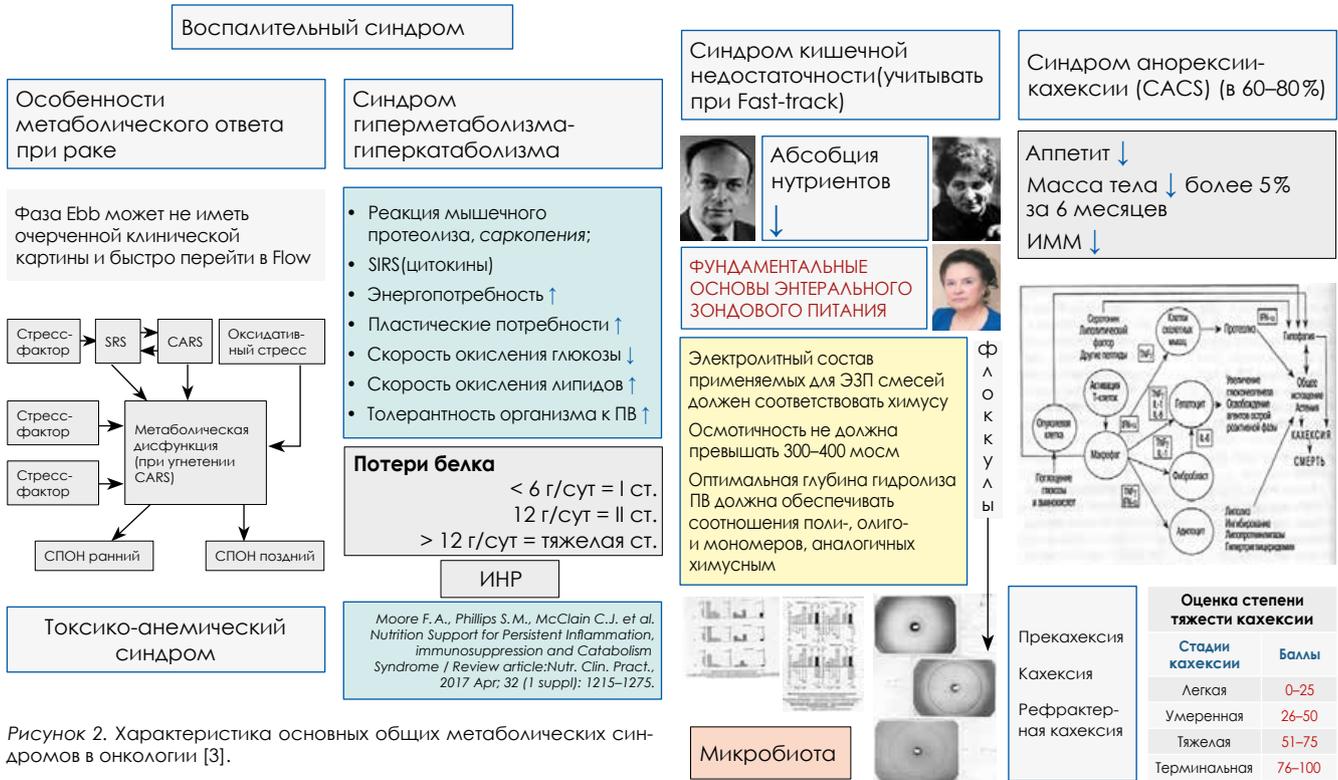


Рисунок 2. Характеристика основных общих метаболических синдромов в онкологии [3].

коррелировали с нутриционным риском (НР). В связи с этим НР еще в дооперационном периоде становится весьма значимым показателем, а его определение обязательным. Следует отметить, что данные биоимпедансометрии характеризуют состояние водных разделов, ФУ (фазового угла) и активной массы тела и коррелируют с биохимическими характеристиками метаболического статуса и метаболического риска, что позволяет с их помощью быстро верифицировать программу неoadьювантной нутриционной коррекции в зависимости от степени нутриционного угасания, определяющего возможность выбора характера лечения (хирургического, комбинированного, паллиативного).

Следовательно, роль неoadьювантного метаболического консультирования пациентов с онкопатологией весьма существенна, а неoadьювантная нутриционная коррекция и нутриционное консультирование – обязательный компонент лечения больных онкологическими заболеваниями толстой кишки.

Эффективность применявшихся программ, рассчитанных по степени НУ, оказалась существенно выше в сравнении со стандартными решениями. Целесообразность использования такой тактики подтверждена (помимо традиционных тестов) измерением [5] метаболизма в лизосомах (по данным анализа уровня катепсина L с помощью ИФА в сыворотке крови рассматриваемых групп пациентов). Достоверной оказалась связь катепсина L (раннего маркера лизосомального повреждения) с риском развития нутриционно-метаболических сдвигов при КРР и при аденокарциноме поджелудочной железы. Изменения концентрации катепсина L в крови до проведения адьювантной ХТ коррелировало в 86% случаев с поражениями печени (гепатомегалия, гепатоз, рост АЛТ и АСТ, фиброз, цирроз, терминальная стадия печеночной недостаточности), в 87% – сердечно-сосудистой системы

(дислипидемия, рост риска сердечно-сосудистых заболеваний), в 22% – с поражением кишечника (мальабсорбция, снижение активности интестинальных ферментов), в 36% – селезенки (спленомегалия, анемия, тромбоцитопения). При этом НР (нутриционный риск) был высокий. После комбинированного лечения под прикрытием нутриционной коррекции у пациентов в I и II стадиях НУ, несмотря на некоторое снижение нутритивных параметров, НР был средний или не изменялся, а катепсин L в 69% случаев был близок даже к целевым значениям (в I стадии НУ), в 25% имел тенденцию к снижению (у пациентов со II стадией НУ), а в 6% оставался повышенным (пациенты с III стадией НУ и частично, у 15%, во II стадии НУ). Изменение уровня катепсина L под влиянием комбинации хирургического и ХТ-лечения коррелировало также с данными БИМ (рост общей и внеклеточной воды прогностически неблагоприятен, а уровень катепсина L предельно низок). Это свидетельствует о влиянии катепсина L на метаболическую активность лизосом с последующим распадом нутриентных компонентов. Катепсин L может служить в качестве раннего маркера нутритивной дисфункции и еще одного маркера для определения тактики ведения онкопациентов, так как служит также маркером неблагоприятного нутриционного прогноза (НП) и контроля за эффективностью проводимого лечения.

### Заключение

Таким образом, при определении тактики нутриционного лечения онкопациентов целесообразно выделять фазы нутриционного угасания, на основании которых проводить дифференцированную метаболическую коррекцию. При этом роль нутриционного консультирования (наряду с консультированием хирургом и анестезиологом) позволяет уточнить

## СХЕМА СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ НП

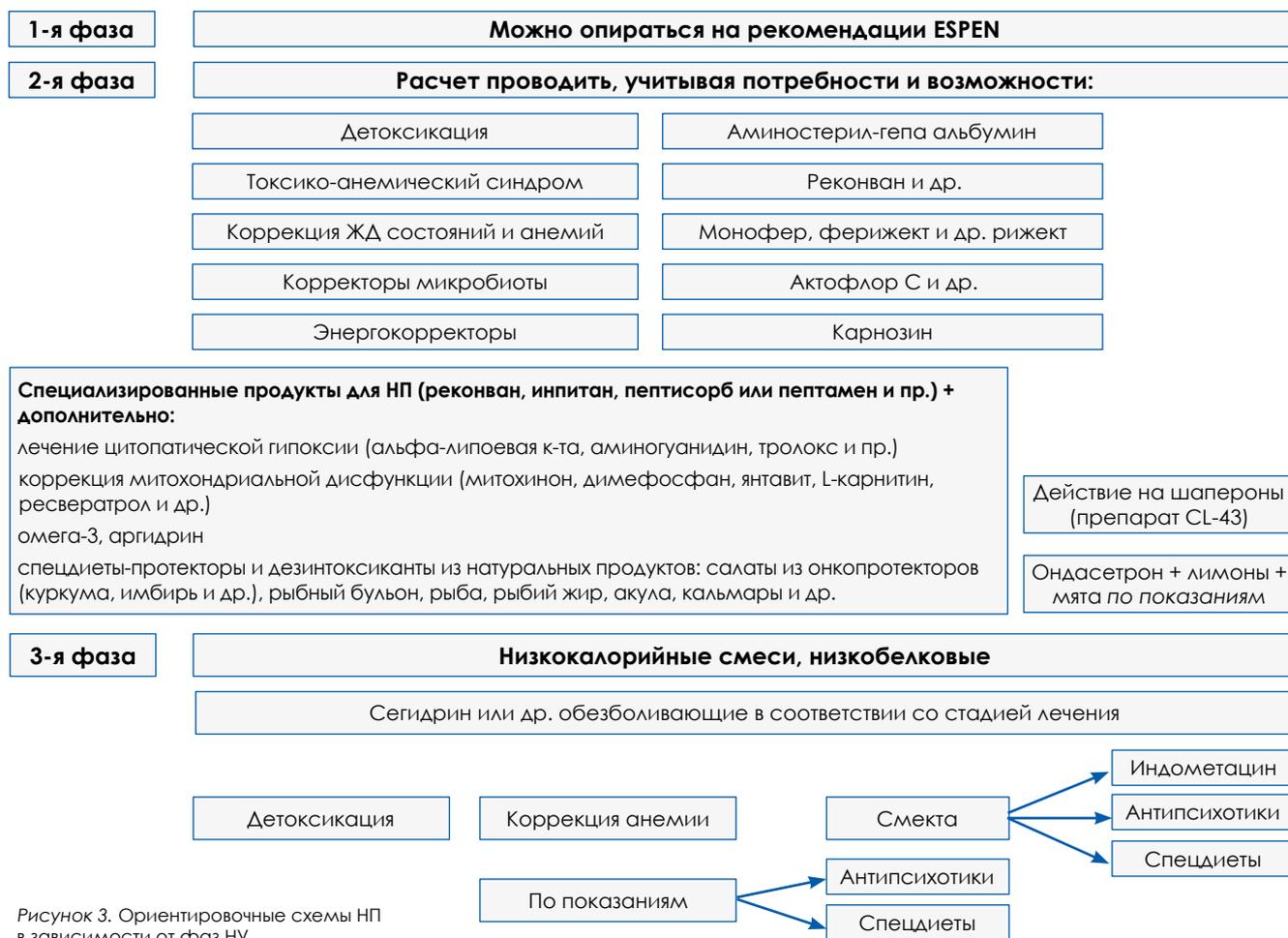


Рисунок 3. Ориентировочные схемы НП в зависимости от фаз НУ.

стратегию лечения пациентов с онкологической патологией, а в ряде случаев и внести коррективы в выбор характера оперативного пособия. Кроме того, такой патофизиологический подход к выбору схем нутриционной реабилитации онкопациентов обеспечит в будущем базу для проведения энтеральной и парентеральной коррекции с использованием метаболического моделирования.

### Список литературы / References

1. К. Лезер с соавт. Питание в современной онкологии. Бремен. 2013. 128 с. K. Leser et al. Nutrition in modern oncology. Bremen 2013. 128 p.
2. И.Е. Хорошилов. Клиническое питание и нутриционная поддержка. 2018. 192 с. I. E. Khoroshilov. Clinical nutrition and nutritional support. 2018. 192 p.
3. Л.Н. Костюченко. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта. М. 2019. 345 с. L. N. Kostyuchenko. Nutrition in oncology of the digestive tract. M. 2019. 345 p.

4. Клинические рекомендации Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России» 2019–2020 г. Clinical guidelines of the All-Russian National Union «Association of Oncologists of Russia» 2019–2020.
5. Nidhi Singh, Prasenjit Das, Surabhi Gupta, Vikas Sachdev et al., Plasma cathepsin L: a prognostic marker for pancreatic cancer 2014 Dec 14; 20 (46): 17532–40.
6. Г. Г. Варванина, Л. Н. Костюченко, А. Э. Лычкова. Изменение метаболизма в лизосомах и нутриционная коррекция материалы 47-й научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Гастроэнтерология в меняющейся реальности», 4–5 марта 2021 г., Москва. Терапевтический архив. 2021; 93 (2, приложение): 77. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200640. G. G. Varvanina, L. N. Kostyuchenko, A. E. Lychkov. Changes in metabolism in lysosomes and nutritional correction materials of the 47th scientific session of the Central Research Institute of Gastroenterology «Gastroenterology in a Changing Reality», March 4–5, 2021, Moscow. Therapeutic archive. 2021; 93 (2, appendix): 77. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200640.

Статья поступила / Received 19.05.2021  
 Получена после рецензирования / Revised 10.06.2021  
 Принята в печать / Accepted 16.06.2021

### Сведения об авторах

**Костюченко Людмила Николаевна**, д.м.н., проф., акад. РАЕ, рук. отдела нутрициологии  
**Варванина Галина Григорьевна**, д.м.н., вед.н.с.  
**Михайлянц Георгий Сергеевич**, д.м.н., проф., рук. отдела колопроктологии  
**Данилов Михаил Александрович**, д.м.н., зав. отделением колопроктологии

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения Москвы»

### Автор для переписки:

**Для цитирования:** Костюченко Л. Н., Варванина Г. Г., Михайлянц Г. С., Данилов М. А. Выбор тактики комбинированного лечения пациентов со злокачественными онкозаболеваниями толстой кишки. Медицинский алфавит. 2021; (20): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-25-28>

### About authors

**Kostyuchenko Lyudmila N.**, DM Sci, professor, RAN academician, director of Dept of Nutrition  
**Varvanina Galina G.**, DM Sci, leading researcher  
**Mikhailyantz Georgy S.**, DM Sci, professor, director of Colorectal Dept  
**Danilov Mikhail A.**, DM Sci, professor, director of Colorectal Dept, head of Colorectal Dept

Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia

### Corresponding author:

**For citation:** Kostyuchenko L. N., Varvanina G. G., Mikhailyantz G. S., Danilov M. A. Choice of tactics of combined treatment of patients with malignant diseases of colon. Medical alphabet. 2021; (20): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-25-28>

