



*С.А. Волчѐнков¹, Л.В. Филатова¹, И.С. Зюзгин¹, И.В. Ишматова¹,
 А.А. Зверькова¹, М.С. Моталкина¹, Ю.А. Никулина¹, Е.В. Добровольская¹, С.С. Елхова¹,
 А.К. Ковязин², Л.А. Крамынин¹, Н.С. Колупаев¹, А.А. Исимбаева¹, Т.Ю. Семглазова^{1,3}*

Влияние нутритивной поддержки на восстановление пациентов с лимфомой Ходжкина при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава, Санкт-Петербург

*S.A. Volchenkov¹, L.V. Filatova¹, I.S. Zyuzgin¹, I.V. Ishmatova¹, A.A. Zverkova¹,
 M.S. Motalkina¹, Yu.A. Nikulina¹, E.V. Dobrovolskaya¹, S.S. Elkhova¹, A.K. Koviazin²,
 L.A. Kramynin¹, N.S. Kolupaev¹, A.A. Isimbaeva¹, T.Yu. Semiglasova^{1,3}*

The Role of Nutritional Support on the Recovery of Patients with Hodgkin's Lymphoma during High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, St Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценить роль комбинированной нутритивной поддержки при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток у пациентов с лимфомой Ходжкина.

Материалы и методы. В исследование были включены 138 пациентов. В группу контроля вошли 68 пациентов с лимфомой Ходжкина, которым была проведена высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток, и проводилась нутритивная поддержка с использованием дополнительного парентерального питания. В экспериментальную группу было включено 70 пациентов, которым выполнялась нутритивная поддержка с применением энтерального и парентерального питания, согласно внутреннему протоколу. Первичными конечными точками исследования были время приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза, вторичными — риск развития мукозитов.

Результаты. Время приживления трансплантата костного мозга статистически не отличалось между группой эксперимента (медиана 10 дней [МКД: 9–11]) и группой контроля (медиана 10 дней [МКД: 9–11]), $p = 0,771$. Время восстановления гемопоэза также не различалось между группами: медианы 12 (МКД: 11–13) vs. 12 дней (МКД: 10–14), $p = 0,936$. Продолжительность агранулоцитоза не отличалась статистически между группами: медиана 6 дней (МКД: 5–8) в группе контроля против 7 дней (МКД: 6–8) в экспериментальной группе ($p = 0,083$). При этом медиана дней терапии гранулоцитарными колониестимулирующими факторами в группе контроля составила 13 (МКИ 12–14) дней, в группе эксперимента — 10 дней (МКИ 9–12) при $p < 0,001$. Частота тяжелых мукозитов в группе контроля оказалась выше в сравнении с пациентами экспериментальной группы (31 и 20 соответственно, $p < 0,05$), что обуславливало большую потребность в постановке назо-

Aim. To evaluate the role of combined nutritional support (NS) in patients with Hodgkin's lymphoma (HL) undergoing high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Materials and methods. The study included 138 patients. The control group consisted of 68 patients with HL who underwent HDCT with auto-HSCT and received NS using supplemental parenteral nutrition (PN). The experimental group included 70 patients who received NS using enteral nutrition (EN) and PN, following an internal NS protocol. The primary endpoints of the study were the engraftment time of the transplant and the hematopoietic recovery time, while the secondary endpoint was the risk of developing mucositis.

Results. The engraftment time of the bone marrow transplant did not show a statistically significant difference between the experimental group (median 10 days [IQR: 9–11]) and the control group (median 10 days [IQR: 9–11]), $p = 0,771$. Similarly, the hematopoietic recovery time did not differ significantly between the groups: median 12 days (IQR: 11–13) vs. 12 days (IQR: 10–14), $p = 0,936$. The duration of agranulocytosis also showed no statistical difference between the groups: median 6 days (IQR: 5–8) in the control group versus 7 days (IQR: 6–8) in the experimental group ($p = 0,083$). However, the median days of granulocyte colony-stimulating factor (g-CSF) therapy in the control group were 13 (IQR: 12–14) days, while in the experimental group — 10 days (IQR: 9–12), with $p < 0,001$.

The frequency of severe mucositis was higher in the control group compared to the patients in the experimental group (31 vs. 20, respectively, $p < 0,05$), which resulted in a greater

гастрального зонда (11 случаев в группе без нутритивной поддержки и 4 случая с таковой, $p < 0,05$).

Выводы. Результаты исследования показали, что добавление комбинированной нутритивной поддержки не влияет на время приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза, однако снижает риск развития мукозитов тяжелой степени.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина; высокодозная химиотерапия; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; нутритивная поддержка

Для цитирования: Волчѐнков С.А., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Моталкина М.С., Никулина Ю.А., Добровольская Е.В., Елхова С.С., Ковязин А.К., Крамынин Л.А., Колупаев Н.С., Исимбаева А.А., Семиглазова Т.Ю. Влияние нутритивной поддержки на восстановление пациентов с лимфомой Ходжкина при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Вопросы онкологии. 2023;69(4):722–731. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-722-731

need for nasogastric tube placement (11 cases in the group without NS and 4 cases in the group with NS, $p < 0.05$).

Conclusion. The study results demonstrated that the addition of combined NS does not affect the transplant engraftment time and the hematopoietic recovery time. However, it does reduce the risk of developing severe mucositis.

Keywords: Hodgkin's lymphoma; high-dose chemotherapy; hematopoietic stem cell transplantation; nutritional support

For citation: Volchenkov SA, Filatova LV, Zyuzgin IS, Ishmatova IV, Zverkova AA, Motalkina MS, Nikulina YuA, Dobrovolskaya EV, Elkhova SS, Koviakin AK, Kramynin LA, Kolupaev NS, Isimbaeva AA, Semiglazova TYu. The role of nutritional support on the recovery of patients with Hodgkin's lymphoma during high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):722–731. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-722-731

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) считается потенциально излечимым гематологическим злокачественным заболеванием. Доступные в настоящее время химиотерапевтические и таргетные методы лечения обеспечивают уровень излечения примерно 90 % для пациентов с ранней или промежуточной стадией заболевания и 70–90 % для пациентов с распространенной стадией ЛХ [1]. Стандарт лечения первично-резистентных и рецидивных форм ЛХ включает высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [2]. Несмотря на появление новых препаратов направленного действия, применение аутоТГСК является неотъемлемой частью лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, и число аутоТГСК растет ежегодно. По данным Европейского общества трансплантации костного мозга (ЕВМТ), в 2018 г. выполнены 22 806 аутоТГСК, а в 2019 г. — уже 23 945 аутоТГСК [3].

Проведение высокоагрессивного лечения ассоциировано с преобладанием процессов катаболизма над процессами анаболизма, что увеличивает риск развития нутритивной недостаточности (НН) у пациента. Несмотря на увеличение количества проведенных аутоТГСК, в настоящее время не существует общепринятых рекомендаций по нутритивной поддержке (НП) у гематологических больных, которым проводилась высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутоТГСК. Для того, чтобы найти оптимальный подход к НП, в отсутствие единого консолидированного мнения, трансплантационные центры создают собственные протоколы по нутриционной поддержке для пациентов при аутоТГСК [4].

Для адекватного восполнения энергетической потребности у трансплантационных пациентов

применяются 2 подхода в планировании питания: энтеральный и парентеральный пути. При проведении режима кондиционирования возникает сложный и динамичный патобиологический процесс повреждения слизистого барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижающий качество жизни и повышающий риски возникновения инфекционных осложнений, веноокклюзионной болезни (ВОБ), острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), в случае аллоТГСК, и летальности. Мукозит развивается, когда завершается режим кондиционирования. Появление, продолжительность и тяжесть течения мукозита коррелирует с течением агранулоцитоза [5].

Энтеральное питание (ЭП) предотвращает атрофию слизистой оболочки, улучшает кровоток в ней, оптимизирует моторику ЖКТ, стимулирует образование слизи и секреторного иммуноглобулина А (sIgA), снижает бактериальную транслокацию из ЖКТ. При отсутствии тяжелого повреждения слизистого барьера ЖКТ ЭП и парентеральное питание (ПП) одинаково эффективны для поддержания нутритивного статуса [6].

Полное ПП рекомендуется пациентам, у которых ожидается длительный период значительного ограничения приема пищи (≥ 7 –10–14 дней), чтобы восстановить отрицательный азотный и калорийный баланс [7]. При проведении аллоТГСК большинству пациентов требуется полное ПП [8].

Продолжительность и выраженность НН при ТГСК сложно прогнозировать в реальной клинической практике. Тяжелая НН при онкогематологических заболеваниях перед началом интенсивной противоопухолевой терапии встречается реже по сравнению с онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Выраженное повреждение слизистого барьера ЖКТ препятствует адекватному ЭП, приводит к НН, потере веса, мальабсорбции и дефициту

питательных микроэлементов. В противоположность ЭП — полное ПП способствует атрофии ворсинок, увеличивает проницаемость кишечника, снижает содержание sIgA в просвете и усиливает бактериальную транслокацию. При проведении аутоТГСК полное ПП ассоциировано с риском катетер-ассоциированных инфекций [9]. Выявление тяжелой НН до начала ТГСК и тщательный мониторинг возможности приема пищи во время ТГСК позволяют оптимально назначать ПП.

ЭП не ассоциируется с мальабсорбцией, клинически значимыми желудочно-кишечными расстройствами. Продолжительность ЭП коррелирует с улучшением нутритивного статуса ($p < 0,0001$) [10]. ПП при ТГСК ассоциировано с более высокой частотой осложнений по сравнению с ЭП, например, возникновением экзокринной недостаточности поджелудочной железы, более выраженной гипоальбуминемией, более частой и продолжительной диареей, фебрильной лихорадкой [10–11].

Исторически, несмотря на большой риск развития осложнений и высокую стоимость, ПП остается предпочтительным методом НП при ТГСК во многих трансплантационных центрах. Существует несколько исследований, которые оценивали различия между использованием ЭП и ПП. В проспективном когортном исследовании S. Trefilo и соавт. (2015) 94 из 121 пациентов были первоначально включены в группу ЭП, но позже из-за невозможности применения ЭП, часть пациентов была переведена на ПП [12]. НП в виде ЭП на всем протяжении лечения в общей сложности получал 61 пациент (50 % всех пациентов). Исследование показало лучшие клинические результаты в группе ЭП в отношении общей выживаемости (ОВ), приживления нейтрофилов и развития острой РТПХ. В исследовании, проведенном R. Guièze и соавт. (2017) [13], ЭП было связано с более низкой средней продолжительностью лихорадки, сниженной потребностью в эмпирической противогрибковой терапии, более низкой частотой замены центрального венозного катетера (ЦВК) и перевода в отделение интенсивной терапии. По данным обзора Cochrane (2018), использование ПП также ассоциировано с повышенным риском возникновения осложнений в виде катетер-ассоциированных инфекций [14]. Некоторые авторы рекомендуют использовать ПП только у пациентов с тяжелым мукозитом (3–4-й степени), колитом или при неконтролируемой рвоте [15], причем ЭП предпочтительнее при отсутствии этих осложнений [16].

Учитывая отсутствие консенсуса при проведении нутритивной поддержки у пациентов во время высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток, неодно-

значность выбора эффективного пути НП (энтеральный или парентеральный), необходимость восполнения энергетического дисбаланса во время лечения, проблема оптимизации НП остается актуальным вопросом. В настоящее время недостаточно данных о том, как НП может влиять на время приживления трансплантата и восстановления гемопоэза. На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было проведено исследование, целью которого стало изучение влияния комбинированного подхода к НП на исход лечения.

Материалы и методы

Проведено когортное нерандомизированное ретроспективное и проспективное исследование. Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. В исследование были включены пациенты старше 18 лет и моложе 70 лет с верифицированным диагнозом лимфома Ходжкина, ECOG статус — не выше 2, которым было показано проведение аутологичной трансплантации в качестве консолидации эффекта от проведенного лечения. К таким пациентам относятся: пациенты с ранним или поздним рецидивом лимфомы Ходжкина после первой линии химиотерапевтического лечения, либо пациенты с первично рефрактерным течением заболевания. Для подтверждения диагноза лимфома Ходжкина, в случае подозрения на рецидив заболевания, пациентам выполнялась биопсия лимфатического узла, допускалось выполнение трепан-биопсии новообразования или лимфоузла. В обеих группах пациентов в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией использовались режимы ВЕАМ, ВеЕАМ, ВЕАС. На момент проведения высокодозной химиотерапии все пациенты получали противорецидивную линию терапии (количество циклов и режимы химиотерапии указаны в табл. 1)

Всего в исследование было включено 138 человек. В первую группу вошли 68 пациентов, которым проводилась трансплантация стволовых кроветворных клеток в период с 2013 по 2017 г., без систематической комбинированной НП (группа контроля). Во вторую группу в период с 2017 по 2020 г., были включены 70 пациентов — пациенты, получавшие комбинированную НП (группа эксперимента).

Первичными конечными точками исследования стали время приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза. Время от дня аутоТГСК до восстановления уровня нейтрофилов $> 0,5 \times 10^6/\text{л}$ считалось временем приживления трансплантата. Время от дня аутоТГСК до восстановления уровня нейтрофилов $> 0,5 \times 10^6/\text{л}$, уровня гемоглобина $> 70 \text{ г/л}$ и уровня тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$, без проведения заместительных гемотрансфузий считалось временем восстановления гемопоэза. Вторичными конечными точками стали 2-х летняя бессобытийная выживаемость, частота инфекционных осложнений и время их разрешения, а также зависимость от гемотрансфузий при проведении высокодозной химиотерапии. За событие принимались подтвержденный рецидив заболевания, смерть от прогрессирования лимфомы Ходжкина.

Пациенты в ретроспективной группе (группа контроля) получали парентеральное питание в качестве НП только в случае снижения уровня общего белка или альбумина, который оценивался по данным биохимического анализа крови. Пациенты ретроспективной группы получали ЭП только с применением внутрибольничной диеты без использования энтеральных сиппингов. В группе контроля 20 человек (30 %) столкнулись с необходимостью начала ПП во время проведения курса высокодозной химиотерапии, остальные 48 пациентов получали ПП с дня +2 после трансплантации ГСК.

Пациенты группы нутритивной поддержки получали комбинированную НП энтеральными сиппингами в сочетании с ПП независимо от уровня общего белка и альбумина. При этом все пациенты получали энтеральные сиппинги с (-6) ВДХТ.

Энтеральные смеси пациенты начинали получать с (-6) дня высокодозной химиотерапии, независимо от уровня ОБ и альбумина. Расчет калорийности энтерального сиппинга и его дозирование производились с учетом суточной потребности 35 ккал/кг массы тела пациента (расчет суточной потребности проводился только для группы НП). На подготовительном этапе лечения пациенты самостоятельно выбирали необходимую смесь для энтерального питания, исходя из индивидуальных вкусовых предпочтений. Пациентам были предложены на выбор несколько вкусов энтеральных сиппингов: шоколадный вкус, вкус тропических фруктов, нейтральный вкус, ванильный. В случае развития стоматита у пациента, назначались сиппинги с охлаждающим эффектом. В случае задержки стула у пациента, производился перевод на энтеральное питание с высоким содержанием пищевых волокон, которое продолжалось до разрешения задержки стула.

С +2 дня высокодозной химиотерапии все пациенты группы НП получали раствор глутамин с целью профилактики мукозитов тяжелой степени. Глутамин назначался до разрешения симптомов мукозита. В случае развития у

пациента мукозитов тяжелой степени с нарушением глотания, энтеральное питание проводилось через назогастральный зонд.

В качестве ПП использовалась трехкомпонентные смеси: сочетание аминокислотного раствора, декстрозы и жировой эмульсии для центрального введения. Максимальная скорость введения в центральный катетер не должна превышать 2 мл/кг/ч, что соответствует максимальной скорости инфузии декстрозы, аминокислот и липидов. Средняя длительность инфузии ПП составила 28 ч. В случае наличия у пациента нарушения печеночной функции, использовались двухкомпонентные смеси с применением аминокислотного раствора глюкозосодержащих растворов. С +2 дня высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток все пациенты, которым проводилась НП, начинали получать ПП независимо от уровня общего белка и альбумина. Стоит отметить, что в группе контроля и группе НП парентеральное питание проводилось через центральный венозный катетер.

В экспериментальной группе продолжительность НП зависела от уровня общего белка и альбумина, при их нормализации ПП отменялось. В случае сохраняющегося дефицита массы тела пациенту назначалось ЭП при его удовлетворительной переносимости (отсутствие тошноты, жидкого стула у пациента в ответ на прием питания).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Переменные	Все пациенты (n = 138)	Группа эксперимента (n = 70)	Группа контроля (n = 68)	p
Возраст, медиана	30,5	31	29	0,01
Пол муж/жен	61/77	38/42	23/35	0,082
Стадия % (абс)				
1	2 % (3)	1 % (1)	2 % (1)	
2	44 % (61)	44 % (31)	44 % (30)	
3	18 % (25)	16 % (11)	23 % (16)	
4	36 % (49)	40 % (27)	31 % (21)	
В-симптомы	31 % (43)	21 % (15)	46 % (31)	0,322
Первичная резистентность	20 % (28)	20 % (14)	25 % (17)	0,992
Ранний рецидив (до 12 мес.)	47 % (65)	43 % (30)	48 % (33)	0,972
Рецидив	33 % (45)	37 % (26)	27 % (18)	0,822
ECOG				
0	79,7 % (110)	85,7 % (60)	73,5 % (50)	
1	20,2 % (20)	14,3 % (10)	26,5 % (18)	
2	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	
3	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	
4	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	
5	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	
Изначальный статус питания, n (%)				
Эутрофия	49 (70,0)	57 (84,3)		
Гипотрофия	14 (20,0)	8 (11,8)		
Ожирение	7 (10,0)	3 (3,9)		
Статус питания после ТКМ, n (%)				
Эутрофия	50 (72,0)	47 (68,6)		
Гипотрофия	17 (24,0)	21 (31,4)		
Ожирение	3 (4,0)	0 (0,0)		
Распределение групп по курсам противорецидивной химиотерапии				
DNAP		91 % (63)	82 % (56)	
Брентуксимаб-бендамустин		4,3 % (3)	8,7 % (6)	
ICE		0 % (0)	3,1 % (2)	
GDP		0 % (0)	3,1 % (2)	
IGEV		5,7 % (4)	3,1 % (2)	

Примечания: 1 — критерий Краскела–Уоллиса; 2 — критерий Хи-квадрат; КЛХ — классическая лимфома Ходжкина; НС — нодулярный склероз; СКВ — смешанно-клеточный вариант; БЛ — богатый лимфоцитами; ЛИ — лимфоидное истощение; Стадия — клиническая стадия на момент диагноза лимфомы Ходжкина; В-симптомы — наличие хотя бы одного из В-симптомов на момент постановки диагноза лимфомы Ходжкина.

Все пациенты, включенные в исследование, в любом случае получали общее питание по принципам нейтропической диеты (схема исследования).

Статистический анализ

Для анализа результатов исследования использовались методы описательной, непараметрической и параметрической статистики. Номинальные и порядковые независимые переменные оценивались с помощью непараметрических тестов χ^2 и точного теста Фишера. Непрерывные переменные оценивались с помощью непараметрических ранговых тестов (U-тест, критерий Краскела–Уоллеса). При оценке результатов анализа статистически достоверными считались различия при значениях $p < 0,05$. Оценка отношений рисков проводилась методом регрессионного анализа. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Статистический анализ проводился в программе SPSS-Statistics.

Результаты

В исследованиях, изучающих роль и эффективность сопроводительного лечения во время проведения высокодозной химиотерапии с ТГСК в качестве конечных точек, выбираются время приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза. [4] По некоторым данным [2], время приживления может быть ассоциировано с риском инфекционных осложнений во время лечения, а время восстановления гемопоэза связано с частотой гемотрансфузий у пациента, что является лимитирующим фактором пребывания пациента в стационаре.

Оценка нутритивного статуса с использованием только антропометрических данных не является всеобъемлющей. Потенциальными эффективными методами определения нутритивной недостаточности является оценка скелетно-мышечного индекса и проведение биоимпедансометрии. Снижение скелетно-мышечного индекса наблюдалось у всех пациентов в обеих группах пациентов. Однако медиана изменения скелетно-мышечного индекса в группе эксперимента составила 3 %, в группе контроля — 5 % при $p = 0,01$. На 19 пациентах в группе эксперимента оценивалась динамика изменения активной клеточной массы. Оказалось, что максимальное снижение активной клеточной массы происходит к развитию агранулоцитоза у пациента, при ее максимальном росте к дню +15. (рис. 3)

Время от трансфузии донорских клеток до восстановления уровня нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ считалось временем приживления трансплантата. Время приживления трансплантата костного мозга статистически не отличалось между группой эксперимента (медиана 10 дней [МКД: 9–11]) и группой контроля (медиана 10 дней [МКД: 9–11]), $p = 0,771$.

Временем восстановления гемопоэза считалось время от дня трансфузии стволовых клеток крови до восстановления уровня тромбоци-

тов более $20 \times 10^9/\text{л}$ и восстановления уровня нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Время восстановления гемопоэза также не отличалось между группами: медианы 12 (МКД: 11–13) vs. 12 дней (МКД: 10–14), $p = 0,936$.

Продолжительность агранулоцитоза не отличалась статистически между группами: медиана 6 дней (МКД: 5–8) в группе контроля против 7 дней (МКД: 6–8) в экспериментальной группе ($p = 0,083$). При этом медиана дней терапии гКСФ в группе контроля составила 13 (МКД: 12–14) дней, в группе эксперимента — 10 дней (МКД: 9–12) при $p < 0,001$.

Частота анемии тяжелой степени с необходимостью в трансфузии ЭВ в обеих группах статистически не отличалась, составила 82 % в группе контроля и 80,8 % в экспериментальной группе. Доля пациентов, которым требовалась трансфузия эритроцитарной взвеси (ТЭВ), не различалась в группах контроля и эксперимента: 57 (82,0 %) vs. 55 (80,4 %), $p = 0,836$. При этом количество переливаемых доз ЭВ было достоверно ниже в экспериментальной группе с комбинированной НП по сравнению с группой контроля без комбинированной НП: медианы 2 (МКД: 1–2) против 3 (МКД: 1–4), $p = 0,027$. Эта разница наблюдалась и при разделении пациентов на подгруппы (0, 1–2, 3–4, ≥ 5) в соответствии с количеством переливаемых ЭВ ($p = 0,029$) (табл. 2).

Доля пациентов, которым требовалась трансфузия тромбоконцентрата (ТК), не различалась в группах контроля и эксперимента: 69 (98,0 %) против 65 (96,1 %), $p = 1,000$. Количество переливаемых ТК также не отличалось между группами с и без комбинированной НП: медианы 3 (МКД: 2–4) против 3 (МКД: 2–5), $p = 0,496$.

Различие между группами в подходах к проведению нутритивной поддержки проявлялось в том, что в группе эксперимента все пациенты получали ПП и ЭП сиппингами, в группу контроля вошли пациенты только с парентеральной нутритивной поддержкой. Пациентам группы контроля ПП назначалось с момента снижения уровня общего белка и альбумина, а медианой его назначения стал +1 день от момента трансфузии донорских клеток, в то время как в экспериментальной группе пациенты получали ПП с +2 дня. Добавление ЭП стало принципиальным отличием между исследуемыми группами, поэтому для оценки разницы в частоте развития мукозитов вторичными конечными точками стали относительный риск развития стоматита и колита между группами, а также на основании многопараметрической логистической модели было проанализировано влияние ЭП сиппингами как фактора, влияющего на риск развития мукозита.

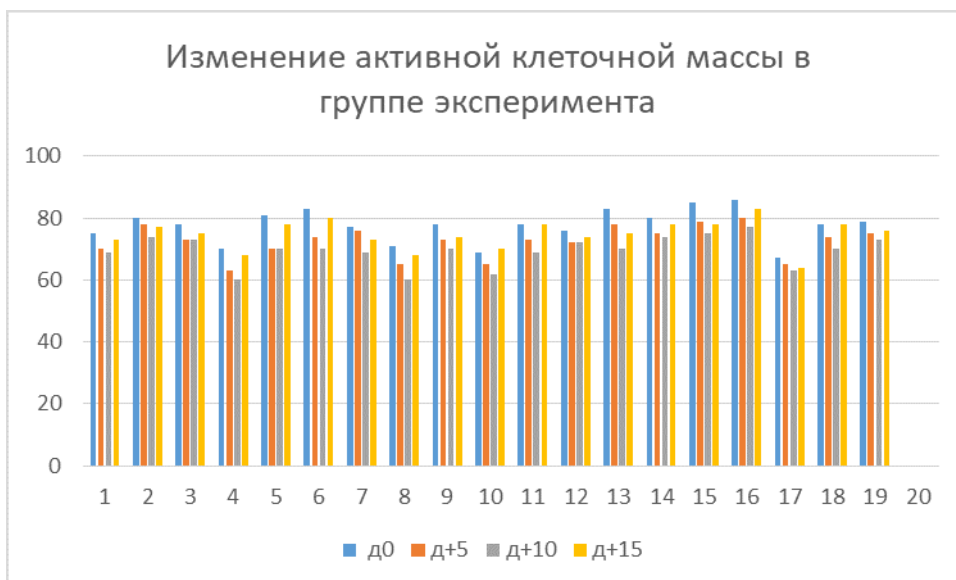


Рис. 1. Динамика изменения активной клеточной массы в группе эксперимента

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от потребности в гемотрансфузиях

Переменная НП	Группа эксперимента (n = 70)	Группа контроля (n = 68)	p value
Тяжелая анемия, n (%)	57 (82,0)	55 (80,8)	0,963
Пациенты, требующие ТЭВ, n (%)	57 (82,0)	55 (80,8)	0,836
Количество ТЭВ, n (%)			
0	12 (17,0)	13 (19,1)	0,029
1-2	45 (64,0)	25 (36,8)	
3-4	11 (16,0)	24 (35,3)	
≥5	2 (3,0)	6 (8,8)	
Количество ТЭВ, медиана (МКД)	2 (1-2)	3 (1-4)	0,027
Тяжелая тромбоцитопения, n (%)	68 (97,0)	65 (95,5)	1,000
ТТК, n (%)	68 (98,0)	65 (96,1)	1,000
Количество ТТК, медиана (МКД)	3 (2-4)	3 (2-5)	0,496

Таблица 3. Многопараметрическая (multivariable) логистическая модель ассоциации нутритивной поддержки и стоматита тяжелой степени при поправке на другие факторы

	Multivariable		
	OR	95% CI	p value
НП энтеральными сиппингами	/.33	0.14 – 0.78	0.012
Возраст	1.01	0.96 – 1.06	0.824
Мужской пол	0.78	0.31 – 1.99	0.601
Исходный ИМТ	1.10	0.98 – 1.24	0.103

CI, confidence interval; OR, odds ratio; ИМТ, индекс массы тела; НП, нутритивная поддержка

Относительный риск (relative risk, RR) развития стоматита в группе эксперимента был ниже, чем в группе контроля: RR = 0,67 (95 % CI 0,49–0,92), p = **0,015**. Энтеральная нутритивная поддержка была ассоциирована со сниженным риском стоматита при поправке на возраст, пол и ИМТ: odds ratio (OR) = 0,33, 95 % CI 0,14–0,78, p = **0,012** (табл. 3).

Относительный риск развития колита в экспериментальной группе был ниже, чем в группе контроля: RR = 0,58 (95 % CI 0,36–0,94), p = 0,026. Энтеральная нутритивная поддержка была ассоциирована со сниженным риском колита при поправке на возраст, пол и исходный ИМТ: OR = 0,38, 95 % CI 0,17–0,86, p = 0,021 (табл. 4).

Таблица 4. Многопараметрическая (multivariable) логистическая модель ассоциации нутритивной поддержки и колита при поправке на другие факторы

	Multivariable		
	OR	95%CI	p value
НП энтеральными сиппингами	0.38	0.17 – 0.86	0.021
Возраст	0.001	0.95 – 1.05	0.965
Мужской пол	0.62	0.25 – 1.54	0.305
Исходный ИМТ	0.97	0.87 – 1.08	0.563

CI, confidence interval; OR, odds ratio; ИМТ, индекс массы тела; НП, нутритивная поддержка

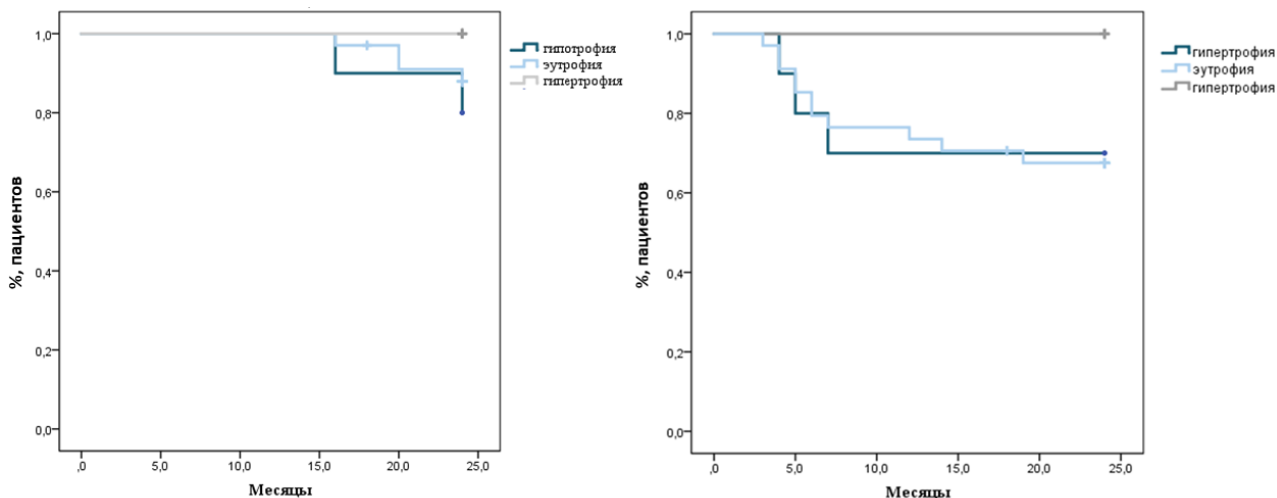


Рис. 2. Подгрупповой анализ бессобытийной (график слева) и общей выживаемости (график справа) в зависимости от нутритивного статуса в группе эксперимента. Кривые Каплана-Майер

Частота тяжелых мукозитов в группе контроля оказалась выше в сравнении с пациентами экспериментальной группы (31 и 20 соответственно, $p < 0,05$), что обуславливало большую потребность в постановке назогастрального зонда (11 случаев в группе без НП и 4 случая с НП, $p < 0,05$).

Также в исследовании была проанализирована частота возникновения пневмоний и катетер-ассоциированных инфекций, однако статистически значимых различий между группами обнаружено не было. Оценивалась частота фебрильной нейтропении (ФН) в исследуемых группах. ФН встретилась в 52 случаях (74,0 %) в экспериментальной группе, в 55 случаях (80,4 %) в группе контроля $p = 0,444$. Медиана продолжительности (дней) ФН в группе контроля составила 4 дня (МКИ 3–7), в группе эксперимента — 3 дня (МКИ 2–3), $p = 0,002$. Статистически значимой разницы в продолжительности агранулоцитоза не было получено; в группе контроля продолжительность агранулоцитоза составила 7 дней (МКИ 6–8), в экспериментальной группе — 6 дней (МКИ 5–8) $p = 0,083$.

Медиана 2-х летней бессобытийной выживаемости не была достигнута. Статистически

значимой разницы в продолжительности бессобытийной выживаемости нет, $p = 0,65$: среднее значение в группе контроля — 19,9 мес. (95 % ДИ 17,8–21,9), в группе эксперимента 19,3 мес. (95 % ДИ 17,3–21,1) $p = 0,65$.

При проведении подгруппового анализа в группе нутритивной поддержки статистически значимых различий в 2-летней БСВ ($p = 0,56$) и 2-летней ОВ ($p = 0,64$) выявлено не было (рис. 2).

В группе нутритивной поддержки рецидив заболевания развился у 18 чел., в группе без неё — у 13 пациентов, статистически значимой разницы в частоте рецидивов между группами выявлено не было ($p = 0,776$). Стоит отметить, что после возникновения рецидива заболевания пациенты продолжали получать 3-ю линию терапии с применением брентуксимаба или ниволумаба. Рецидив в обеих группах чаще наступал в период от 4 до 10 мес., для экспериментальной группы медиана времени безрецидивного периода составила 6 мес. (межквартильный интервал от 4 до 7 мес.), для группы контроля медиана составила 8 мес. (межквартильный интервал от 4 до 10 мес.), при $p = 0,696$ — отсутствие статистически значимой разницы.

Обсуждение

Основными факторами успешного восстановления пациента при проведении высокодозной химиотерапии и трансплантации являются время до приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза. Риск развития инфекционных осложнений, тяжесть течения инфекции находятся в прямой зависимости от этих двух параметров. Так, например, в исследовании U. Sahin и соавт. (2017) [17] было показано, что самый высокий риск развития инфекционных осложнений у пациентов во время высокодозной химиотерапии с ТГСК возникает в период приживления, когда пациент находится в глубоком агранулоцитозе. Также в этом исследовании была показана взаимосвязь между продолжительностью агранулоцитоза и продолжительностью и тяжестью инфекции. В нашем исследовании не обнаружено достоверной разницы между группами нутритивной поддержки во времени приживления трансплантата и продолжительности агранулоцитоза, вместе с этим и частота инфекции не отличалась между группами.

В исследуемых группах не было выявлено различий во времени восстановления гемопоэза, однако было обнаружено статистически значимое отличие в трансфузии эритроцитарной взвеси при отсутствии значимой разницы в трансфузии тромбоконцентрата, что не противоречит данным, приведенным в исследовании A. Baumgartner и соавт [4].

Продолжительность агранулоцитоза влияет на потребность в назначении колониестимулирующих факторов. Основным препаратом, используемым у пациентов в нашем исследовании, являлся филграстим, который вводился ежедневно. Продолжительность терапии лейкостимом потенциально могла обуславливать продолжительность пребывания пациента в стационаре. Однако, по данным нашего исследования, мы получили некоторую дискордантность данных, которые показали, что в группе эксперимента продолжительность терапии гКСФ была статистически значимо меньше в сравнении с группой контроля, однако продолжительность пребывания пациента в стационаре статистически достоверно не различалась.

В период агранулоцитоза у пациентов есть высокий риск возникновения катетер-ассоциированной инфекции. Парентерально питание проводилось только через центральный венозный катетер, в связи с чем можно было бы ожидать высокий риск развития катетер-ассоциированной инфекции системного кровотока. Есть данные об увеличении риска сепсиса в группе ПП по сравнению с ЭП, которые были получены

в результате наблюдения S. Dissanaikе и соавт. (2016) [18]. Полученные результаты показывают, что в исследуемых группах нет различий в частоте развития катетер-ассоциированной инфекции.

Результаты, полученные в исследовании S. Yuama и соавт. (2020) [19], показали, что добавление глутамина и нутритивных сиппингов с высоким содержанием волокон приводило к снижению тяжести мукозитов у трансплантационных пациентов. В проведенном нами исследовании нельзя однозначно судить какой из компонентов нутритивной поддержки мог повлиять в большей степени на частоту стоматитов, колитов у пациентов в исследуемых группах, т. к. в группе сочетанного питания дополнительно к ПП пациенты получали сочетание глутамина и энтеральных сиппингов в качестве энтерального компонента питания. Результаты проведенного нами исследования показали, что частота мукозитов тяжелого течения, при которых пациенты полностью отказывались от потребления обычного рациона, была выше в группе только с ПП, у этих же пациентов оказалась выше потребность в установке назогастрального зонда. Поставленный назогастральный зонд значительно ухудшает качество жизни пациента и вызывает дискомфорт. Отличий в продолжительности питания через назогастральный зонд выявлено не было, вероятно, это связано со временем разрешения мукозитов, которое зависит от продолжительности агранулоцитоза, которое также не отличалось между группами.

Выводы

1. Применение комбинированной нутритивной поддержки с использованием энтерального и парентерального питания не влияет на время приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза по сравнению с проведением только парентерального питания у пациентов с ЛХ во время ВДХТ. По данным проведенного нами исследования, применение комбинированной нутритивной поддержки оказало положительный эффект на количество трансфузий ЭВ по сравнению с группой контроля, в которой пациенты получали только парентеральное питание.
2. Комбинированная нутритивная поддержка снижает риск развития стоматита, колита, а также снижает необходимость в установке назогастрального зонда. Применение энтеральных сиппингов ассоциировано со сниженным риском развития стоматита и колита по сравнению с пациентами, которым применялось только парентеральное питание.

3. Изменение подхода в проведении нутритивной поддержки не влияет на бессобытийную выживаемость и общую выживаемость у пациентов с ЛХ.

4. Перспективным направлением дальнейших исследований является проспективное исследование, направленное на изучение преимуществ только энтерального питания с добавлением высококалорийных энтеральных сиппингов по сравнению с парентеральным питанием у пациентов с лимфомой Ходжкина во время проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов

Волчёнков С.А., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Ишматова И.В., Зверькова А.А. — концепция и дизайн исследования;

Волчёнков С.А., Колупаев Н.С., Исимбаева А.А., Елхова С.С. — сбор и обработка материала;

Волчёнков С.А. — написание текста;

Филатова Л.В, Семиглазова Т.Ю. — редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА

- Benekou K, Montoto S. Role of stem cell transplant in lymphoma in the era of new drugs. *Current Opinion Oncology*. 2017;29(6):455-459. doi:10.1097/cco.000000000000403.
- Mochkin NE, Sarzhevskii VO, Dubinina YuN, et al. Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment based on highdose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experience in the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. *Clinical Oncohematology*. 2018;11(3):234-40. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240.
- Passweg J, Baldomero H, Basak GW, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(10):1575-1585. doi:10.1038/s41409-019-0465-9.
- Baumgartner A, Hoskin K, Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018;21(3):152-158. doi:10.1097/mco.000000000000461.
- Bechard L, Feldman H, Venick R, et al. Attenuation of resting energy expenditure following hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplantation*. 2012;47(10):1301-6. doi:10.1038/bmt.2012.19.
- Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition*. 2014;33(3):533-8. doi:10.1016/j.clnu.2013.07.012.
- Baumgartner A, Hoskin K, Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(3):152-158. doi:10.1097/mco.000000000000461.
- Andersen S, Banks M, Brown T, et al. J. Nutrition support during allogeneic stem cell transplantation: evidence versus practice. *Support Care Cancer*. 2020;28(11):5441-5447. doi:10.1007/s00520-020-05397-x.
- Lazarow H, Nicolo M, Compher C, et al. Nutrition-related outcomes for autologous stem cell transplantation patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(7):e393-e398. doi:10.1016/j.clml.2019.04.002.
- Sommecal H, Gazal C, Jochims A, et al. Clinical impact of systematic nutritional care in adults submitted to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol e Hemoterapia* 2012;34(5):334-38. doi:10.5581/1516-8484.20120088.
- Trifillio S, Helenowski I, Giel M, et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. *biol blood marrow transplant*. 2012;18(9):1385-1390. doi:10.1016/j.bbmt.2012.02.015.
- Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition*. 2014;33(3):533-8. doi:10.1016/j.clnu.2013.07.012.
- Zama D, Gori D, Muratore E, et al. Enteral versus parenteral nutrition as nutritional support after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *transplantation and cellular therapy*. 2021;27(2):180.e1-180.e8. doi:10.1016/j.tjct.2020.11.006.
- Zama D, Gori D, Muratore E, et al. Enteral versus parenteral nutrition as nutritional support after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(2):180.e1-180.e8. doi:10.1016/j.tjct.2020.11.006.
- Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(4):506-513. doi:10.1038/bmt.2016.310.
- Sahin U, Toprak S, Atilla P, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. (2016);22:505-14. doi:10.1016/j.jiac.2016.05.006.
- Dissanaike K, Gura K, Lee S, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008;121(3):678-686. doi:10.1542/peds.2007-2248.
- Iyama S, Sato T, Tatsumi H, et al. Efficacy of enteral supplementation enriched with glutamine, fiber, and oligosaccharide on mucosal injury following hematopoietic stem cell transplantation. *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):692-699. doi:10.1159/000368714.

Поступила в редакцию 13.05.2023

Прошла рецензирование 14.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Волчѐнков Станислав Андреевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>.
 **Филатова Лариса Валентиновна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>, larisa_filatova@list.ru.
Зюзгин Илья Сергеевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9567-4593>.
Ишматова Ирина Валерьевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2898-9823>.
Зверькова Анна Андреевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8457-0487>.
Моталкина Маргарита Сергеевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6711-8017>.
Никулина Юлия Александровна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5458-6865>.
Добровольская Евгения Викторовна
Елхова Светлана Сергеевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>.
Ковязин Алексей Константинович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>.
Колупаев Никита Сергеевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0291-4928>.
Асель Амангельдыевна Исимбаева, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8305-2268>.
Крамьнин Леонид Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>.
Семиглазова Татьяна Юрьевна, <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.

Volchenkov Stanislav Andreevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>.
 **Filatova Larisa Valentinovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>, email: larisa_filatova@list.ru.
Zyuzgin Ilya Sergeevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9567-4593>.
Ishmatova Irina Valerievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2898-9823>.
Zverkova Anna Andreevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8457-0487>.
Motalkina Margarita Sergeevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6711-8017>.
Nikulina Julia Aleksandrovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5458-6865>.
Dobrovolskaya Eugenia Viktorovna
Elkhova Svetlana Sergeevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>.
Koviazin Alexei Konstantinovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>.
Kolupaev Nikita Sergeevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0291-4928>.
Isimbaeva Asel Amangeldyevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8305-2268>.
Kramynin Leonid Aleksandrovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>.
Semiglazova Tatiana Yurievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.