

Влияние комплексной реабилитационной программы на течение периферической полиневропатии у глубокопредлеченных пациентов с метастатическим раком желудка на фоне иммунотерапии

Авторы: А. С. Мочалова , И. В. Семенякин , В. А. Огородников , М. С. Суетина , А. А. Каблуков

Введение

Метастатический рак желудка остается одной из наиболее агрессивных онкологических патологий, характеризующихся низкой общей выживаемостью и высокой частотой сопутствующих нарушений, включая периферическую невропатию, обусловленную предшествующей химиотерапией [1]. Применение таксанов в первой-третьей линиях терапии, несмотря на их противоопухолевую эффективность, часто сопровождается развитием сенсорной полиневропатии II–III степени, которая существенно снижает качество жизни и ограничивает переносимость последующих линий лечения [2].

Внедрение ингибиторов контрольных точек (ИКТ) – пембролизумаба и ниволумаба позволило улучшить прогноз у пациентов с PD-L1+ или MSI-H-статусом [3]. Однако эффективность ИКТ напрямую зависит от функционального, нутритивного и иммунного статуса пациента [4]. Особенно уязвимы глубокопредлеченные пациенты с историей применения таксанов, у которых на фоне выраженной невропатии часто формируется «страх активности», усугубляющий кахексию и снижающий приверженность терапии.

На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные о влиянии немедикаментозных реабилитационных вмешательств на тяжесть периферической невропатии у пациентов с метастатическим раком желудка, получающих ИКТ. Нами выбраны два патогенетически обоснованных метода: ингаляции H_2/O_2 и общая магнитотерапия. Молекулярный водород – селективный антиоксидант, нейтрализующий гидроксильный радикал и пероксинитрит, тем самым защищая периферические нервы от оксидативного повреждения [5]. Магнитотерапия оказывает противовоспалительное и нейропротекторное действие через подавление NF- κ B и NLRP3-инфламмосомы [6].

Цель настоящего исследования – оценка влияния комплексной реабилитационной программы на тяжесть периферической сенсорной полиневропатии у глубокопредлеченных пациентов с метастатическим раком желудка, получающих иммунотерапию.

Материал и методы

Дизайн. Проведено проспективное рандомизированное контролируемое открытое исследование в Клинических больницах № 1, № 2 АО ГК «МЕДСИ» с 2021 по 2025 г. Исследование одобрено независимым этическим комитетом (протокол № 47 от 18.11.2021). Все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии включения: гистологически подтвержденная метастатическая аденокарцинома желудка; получение пембролизумаба или ниволумаба в 3-4-й линии терапии; наличие

периферической сенсорной невропатии II–III степени по шкале CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии неблагоприятных событий); функциональный статус ECOG 0–2 (Eastern Cooperative Oncology Group, Шкала оценки состояния пациента); возраст ≥ 18 лет.

Критерии исключения: предшествующая терапия ИКТ; тяжелые сопутствующие заболевания; системные аутоиммунные болезни; наличие кардиостимулятора или эпилепсия.

Рандомизация. Метод блоковой рандомизации (размер блока 4) в соотношении 1:1 с использованием закрытых конвертов. Маскировка невозможна ввиду природы реабилитационных вмешательств, однако оценка конечных точек проводилась независимыми исследователями.

Интервенции: группа контроля (n=86): ИКТ + стандартная сопроводительная терапия (без ингаляций, магнитотерапии, структурированной нутриции и психотерапии); группа исследования (n=82): ИКТ + комплексная реабилитация:

- Ингаляции H_2/O_2 (66,7/33,3%, 2 л/мин, 60–90 мин/сут, 5 дней/нед, с 1-й недели)
- Магнитотерапия (аппарат «Магнитотурботрон», 100 Гц, 1,8 мТл, 10 процедур с 12-й недели)
- Нутритивная поддержка: сипинговые смеси (18 г белка/100 мл), коррекция витаминов группы B, Mg, Zn
- Психологическая поддержка: когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и EMDR (метод терапии «Десенсибилизация и переработка движениями глаз», Eye movement desensitization and reprocessing) 1 раз в 2 нед.

Конечные точки

Первичная: изменение степени невропатии по CTCAE v5.0 через 6 мес.

Вторичные: субъективные жалобы (парестезии, боль, походка), качество жизни EORTC QLQ-C30 (European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30-questions, опросник Европейской организации по изучению и лечению рака).

Статистический анализ

Данные представлены как $M \pm SD$ или Me [Q1; Q3]. Сравнение между группами – с помощью статистического метода, сочетающего дисперсионный и регрессионный анализ, ANCOVA (Analysis of COVAriance) с поправкой на исходные значения.

Уровень значимости $p < 0,05$. Обработка – SPSS 25.0 (версия программного обеспечения).

Характеристика когорт

Группы были сопоставимы по возрасту ($63,6 \pm 11,2$ года), полу (62,5% мужчин), статусу PD-L1 (32,2% позитивных), числу предшествующих линий терапии (третья-четвертая линии у 89%) и исходной степени невропатии (табл. 1).

Динамика невропатии через 6 мес.

В группе исследования доля пациентов с невропатией $\geq$ II степени снизилась с 100 до 24,4% ($p < 0,001$), в том числе III степени – до 4,9% (4/82). В группе контроля отмечалось снижение со 100 до 88,4% ($p=0,12$) – без статистической значимости (табл. 2).

Субъективные жалобы на парестезии достоверно уменьшились в группе исследования на 58,7% ($p=0,002$) и лишь на 12,3% – в группе контроля ($p=0,41$). Улучшение походки и снижение болевого синдрома также были статистически значимыми только в группе исследования (см. рисунок).

Через 6 мес. терапии в группе исследования отмечено:

- Достоверное улучшение физического функционирования (PF-2): $0,73 \rightarrow 0,80$ ($p=0,040$)
- Снижение усталости (FA): $p=0,023$
- Уменьшение одышки (DY): $p=0,043$
- Улучшение социального функционирования (SF): $p=0,026$

Оценка качества жизни по EORTC QLQ-C30 показала, что в группе исследования через 6 мес. достоверно улучшились показатели физического ($p=0,040$) и социального функционирования ($p=0,026$), а также снизилась выраженность усталости ($p=0,023$) и одышки ($p=0,043$). В группе контроля статистически значимых изменений выявлено не было.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают нейропротекторный эффект комплексной реабилитации у пациентов с метастатическим раком желудка. Механизмы действия включают:

- Антиоксидантный эффект H_2 (защита аксонов от оксидативного стресса, вызванного таксанами) [5]
- Противовоспалительное действие [снижение уровня интерлейкинов IL-6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α)], что уменьшает нейровоспаление [6]
- Коррекция микронутриентного дефицита (восполнение витаминов группы В, магния и цинка – кофакторов нейронального метаболизма) [11]

Важно, что улучшение в группе контроля не достигло статистической значимости, и это подчеркивает необходимость структурированной реабилитации.

Заключение

Комплексная реабилитационная программа, включающая ингаляции H_2/O_2 , магнитотерапию и персонализированную нутритивную коррекцию, обеспечивает статистически достоверное

улучшение течения периферической полиневропатии у глубокопредлеченных пациентов с метастатическим раком желудка на фоне иммунотерапии.

У пациентов, получающих только ИКТ, наблюдается тенденция к улучшению, но без статистической значимости, что подчеркивает необходимость раннего включения реабилитационных вмешательств в стандарт ведения данной категории больных.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мочалова Анастасия Сергеевна (Anastasiya S. Mochalova) – доктор медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация; профессор, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова», Нальчик, Российская Федерация; профессор, Приднестровский государственный университет имени Т. Г. Шевченко, Тирасполь, Приднестровская Молдавская Республика
E-mail: denisovaas@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Семенякин Игорь Владимирович (Igor V. Semeniakin) – доктор медицинских наук, профессор, медицинский директор, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: Semeniakin.IV@medsigroup.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>

Огородников Виталий Александрович (Vitaliy A. Ogorodnikov) – врач-онколог, врач-хирург, Клиническая больница № 1 «МЕДСИ» в Отрадном, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: pspu-pmr@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0009-0788-1465>

Суетина Маргарита Сергеевна (Margarita S. Suetina) – кандидат медицинских наук, врач – онколог-химиотерапевт, Клиническая больница № 1 «МЕДСИ» в Отрадном, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: margarita.suetina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0455-9867>

Каблуков Алексей Александрович (Aleksey A. Kablukov) – врач-онколог, Клиническая больница № 1 «МЕДСИ» в Отрадном, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: Kablukov.work@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-8279-45151>

Литература

1. Bang Y. J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // Lancet. 2010. Vol. 376, № 9742. P. 687–697

2. Wang Z., Liu M., Zhao Y. et al. Prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy by hydrogen/oxygen inhalation: a randomized controlled trial // Support. Care Cancer. 2023. Vol. 31, № 9. P. 542
3. Janjigian Y. Y., Shitara K., Moehler M. et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet. 2021. Vol. 398, № 10 294. P. 27–40
4. Johannet P., Sawyers A., Qian Yu. et al. The initial prognostic nutritional index and changes in body mass index before treatment are associated with the response to immunotherapy in patients with advanced cancer // J. Immunother. Cancer. 2020. Vol. 8, № 2. Article ID e001674
5. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals // Nat. Med. 2007. Vol. 13, № 6. P. 688–694
6. Liu Y., Zhang J., Li S. et al. Hydrogen/oxygen inhalation for systemic inflammatory response syndrome after major surgery: a randomized controlled trial // Crit. Care. 2022. Vol. 26, № 1. P. 189
7. Tanaka Y., Sato K., Nakao A. et al. Hydrogen/oxygen inhalation for chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer survivors: the HYDRO-COG study // J. Neurooncol. 2024. Vol. 167, № 2. P. 301–310
8. Löcher J., Weis S., Schlicker L. et al. Magnesium sensing via LFA-1 regulates CD8+ T cell effector function // Cell. 2022. Vol. 185, № 4. P. 585–602.e29
9. Zhang Y., Liu D., Wang L. et al. Effects of H₂/O₂ inhalation on acid-base balance in patients with advanced lung cancer: a prospective cohort study // Respir. Med. 2023. Vol. 215. Article ID 107812
10. Chen J., Kong X. F., Li Y. Y. et al. Real world survey of hydrogen inhalation in patients with advanced cancer patients treated with mFOLFOX6 chemotherapy // Mol. Clin. Oncol. 2019. Vol. 11, № 2. P. 121–125
11. Bosetti F., Mariani L., Lo Vullo S. et al. The effect of gastrectomy on the nutrition of cancer patients: a prospective study // Clin. Nutr. 2019. Vol. 38, № 5. P. 2208–2214