

ГУ Российский  
онкологический научный  
центр им.Н.Н.Блохина,  
Российской академии  
медицинских наук,  
г. Москва

## НУТРИТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И МЕТОДЫ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.В.Снеговой, А.И.Салтанов, Л.В.Манзюк, В.Ю.Сельчук

*Частота нутритивной  
недостаточности  
у онкологических больных,  
колеблется в среднем  
от 46 до 88% и является  
следствием развития  
опухолевого процесса.*

*Нутритивная  
недостаточность, достигая  
максимальных проявлений  
в виде синдрома анорексии-  
кахексии, может быть  
непосредственной причиной  
смерти у 4 из 20  
онкологических больных.*

*В недавних исследованиях  
было показано, что  
нутритивная  
недостаточность имеет  
прямую корреляционную  
взаимосвязь с медианой  
выживаемости,  
в частности, у больных  
колоректальным раком.*

*Несмотря на все эти  
аргументы, применение  
технологий нутритивной  
поддержки онкологических  
больных в современной  
практике далеко от  
рутинного. Одним  
из возможных условий более  
широкого внедрения  
нутритивной поддержки  
является обоснование её  
клинической  
эффективности и  
целесообразности, а также  
отсутствия влияния  
на рост опухоли.*

В последнее десятилетие изменение подходов к ведению онкологических больных заметно улучшило результаты лечения и качество жизни пациентов. При этом немаловажная роль отводится поддерживающей терапии, которая включает в себя различные методы обеспечения жизнедеятельности организма онкологического больного в период лечения, а также после него.

Хорошо известно, что развитие опухолевого процесса сопровождается нутритивной (питательной) недостаточностью. По данным отчета ESPEN (2000), частота нутритивной недостаточности у онкологических больных, колеблется от 46 до 88%. Исследования, проведенные группой ESOG в 2003 г., включавшее 3047 онкологических больных, установило, что частота нутритивной недостаточности при опухолевом поражении органов желудочно-кишечного тракта колеблется от 70 до 83%. Наиболее часто нутритивная недостаточность встречается при раке желудка и поджелудочной железы (75-80%), при локализации опухоли в легких, ободочной кишке, простате (54-64%), молочной железе, различных саркомах, гемобластозах (31-40%). Нутритивная недостаточность, достигая максимальных проявлений в виде синдрома анорексии-кахексии, может быть непосредственной причиной смерти у 4 из 20 онкологических больных. В недавних исследованиях было показано, что нутритивная недостаточность имеет прямую корреляционную взаимосвязь с медианой выживаемости, в частности у больных колоректальным раком. Необходимо отметить, что синдром анорексии-кахексии усугубляется или развивается при проведении комбинированного лечения – это т. н. ятрогенный синдром анорексии-кахексии. Во время лечения потеря массы тела >10% может возникнуть у 45% больных (Bozzetti et al., 2001; Bosaeus et al., 2001) [1].

В течение многих лет онкологи задавались вопросом: следует ли проводить интенсивное питание онкологических больных, не ведет ли это к росту опухоли? Основывались эти взгляды на том, что в работах В.С.Шапота (1975 г.) было написано: «опухоль-ловушка глюкозы», «опухоль – ловушка азота», но эти постулаты касались собственно глюкозы и азота пациента, а не искусственно вводимых субстратов. В дополнение необходимо отметить, что в работах В.С.Шапота особенно отмечено и доказано то, что: 1) голодание стимулирует канцерогенез; 2) голодание приводит к атрофическим изменениям в железах внутренней секреции, т.е. нарушению гомеостаза и ослаблению резистентности организма онкологического больного; 3) при голодании значительное количество альбумина теряется через кишечник; 4) длительная гипергликемия сдерживает рост опухоли; 5) гипергликемия тормозит рост опухоли и ее диссеминацию. Несмотря на это, вопрос этот стоял очень остро до недавнего времени. На конгрессе ESPEN (Европейского общества по энтеральному и парентеральному питанию) в 2006 году были представлены данные исследований о влиянии нутритивной поддержки на рост опухоли. Исследования проводились с помощью маркировочного индекса <sup>3</sup>H-тимидина вводимого в препараты для нутритивной поддержки, уровень которого определяли, после операции, в ткани удаленной опухоли. Представленные данные и обсуждение этой проблемы членами консенсусной группы ESPEN-ESMO показали, что в онкологии нутритивная поддержка показана как ни в одной отрасли клинической медицины и не имеет влияния на рост опухоли [1]. Большое значение контроля статуса питания и проведения адекватной и своевременной нутритивной поддержки онкологических больных подтверждается многими факторами и исследованиями. Например, данные представленные в работах DeWys, R.Fein,

М.М.Meguid., В.Е.Smale, К.В.Harvey, G.Bonadonna, подтвердили взаимосвязь между потерей массы тела и ухудшением качества жизни, более высокой смертностью. Взаимосвязь между недостаточностью нутритивного статуса и выживаемостью, показана в работах S.S.Donaldson, у детей с лимфомами и солидными опухолями. Снижение ответа на проводимую химиотерапию, в частности при раке молочной железы, раке яичка, ходжкинских лимфомах показана в работах R.Fein, М.М.Meguid., В.Е.Smale, К.В.Harvey, G.Bonadonna. В 7 рандомизированных исследованиях (Issell B.F. et al., Rickard KA et al., Ghavimi F. et al., Hays DM et al., Van Eys J. et al., Kinsella TJ et al., Clamon GH et al.), показано снижение частоты: 1) лучевых энтеритов, 2) гематологической токсичности, 3) тошноты и рвоты, при химиолучевой терапии у онкологических больных. Интересными представляются рандомизированные исследования (Bounous et al, 1971; Tandon et al, 1984) и данные мета-анализа (McGreer et al, 1990, Klein & Koretz 1994), которые доказали, что у онкологических больных, получающих химиотерапию при опухолях желудочно-кишечного тракта в сочетании с адекватной нутритивной поддержкой улучшался аппетит, масса тела, иммунный статус, ответ на химиотерапию, уменьшалась токсичность проводимого лечения. Lewis et al., в 2001 году провел мета-анализ 837 онкологических больных, получавших энтеральное зондовое питание после оперативного лечения по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта, было доказано, что энтеральное зондовое питание позволяет: уменьшить частоту инфекционных осложнений, сократить число койко-дней, снизить частоту несостоятельности швов анастомозов, уменьшить частоту раневых инфекции, пневмоний, интраабдоминальных абсцессов, снизить послеоперационную летальность. Взаимосвязь между уровнем альбумина, числом лимфоцитов и увеличением послеоперационной (п/о) летальности и смертности показано в работе Seltzer et al.: 1) снижение уровня сывороточного альбумина ниже 35 г/л, приводит к увеличению: п/о осложнений в 4 раза, п/о летальности в 6 раз, 2) снижение числа лимфоцитов ниже 1500, приводит к увеличению: п/о осложнений в 1,8 раза, послеоперационной летальности в 4 раза, 3) снижение уровня сывороточного альбумина ниже 35 г/л, и числа лимфоцитов ниже 1500 приводит к увеличению: п/о осложнений в 4 раза, послеоперационной летальности в 20 раз.

По данным Knox et al., у 40% онкологических больных нутритивная недостаточность не позволяет провести адекватное лечение [1, 2].

В патогенезе нутритивной недостаточности выделяют ряд тяжелых синдромов, которые необходимо своевременно диагностировать и лечить. Итак, речь идет: 1) синдроме анорексии-кахексии; 2) синдроме гиперметаболизма-гиперкатаболизма; 3) синдроме кишечной недостаточности. Необходимо отметить, что очень часто эти синдромы сочетаются друг с другом и выявить преобладающее значение того или иного синдрома не представляется возможным, поэтому и лечение проводится комплексное [1].

В среднем частота встречаемости синдрома анорексии-кахексии составляет около 60-80%. Чаще с развитием синдрома анорексии-кахексии (CACS – cancer anorexia-cachexia syndrome) ассоциируется развитие солидных опухолей. Наиболее часто в клинической практике мы пользуемся термином «кахексия», под которым большинство онкологов понимают только крайнее истощение (потеря более 15-20% массы тела) онкологического больного. Однако термин «кахексия» в переводе с греческого означает «плохое состояние пациента», т.е. это и потеря массы тела, и снижение физической активности, и потеря мышечной, жировой ткани и т.д. Современный взгляд на этот комплекс симптомов, позволяет объединить их в единый синдром, который очень четко отражает суть происходящих изменений в организме онкологического больного при наличии этого синдрома [1].

Патогенез синдрома анорексии-кахексии является полифакторным и до конца не изученным, тем не менее, можно выделить несколько ключевых точек патогенеза:

1. Нарушение лептиновой регуляции,
2. Аберрантная передача сигналов,
3. Нарушение нейропептид Y регуляции,
4. Продукция цитокинов,
5. Гиперметаболизм с нарушением: белкового обмена, углеводного обмена, жирового обмена,
6. Дисфункция желудочно-кишечного тракта: опухолевого генеза, «ятрогенного» генеза,
7. Высвобождение опухолью специальных субстанций: липид-мобилизующего, протеин-мобилизующего факторов,
8. Убиквитин-зависимый путь деградации мышечной ткани.

Рассмотрим кратко основные звенья патогенеза. В норме лептин секретируется адипоцитами и клетками кишечника. Лептин сигнализирует об адекватном поступлении калорий в организм и достаточном запасе жира в депо. Грелин синтезируется в кишечнике, отвечает за долговременную регуляцию процессов усвоения пищи и массы тела. Грелин контролирует энергетические потребности, секрецию гормона роста, а также ингибирует действие цитокинов. В норме низкий уровень лептина в головном мозгу увеличивает активность гипоталамических орексигенов и стимулирует потребность в питании, при этом происходит компенсаторное снижение энергетических потребностей. Снижение активности орексигенов является сигналом для уменьшения аппетита и увеличения энергетических потребностей. При синдроме анорексии-кахексии запускается лептин-цитокиновый механизм: цитокины маскируются под лептин и активируют анорексигенные гормоны с одновременной блокировкой орексигенов – Y нейропептида. Далее, увеличенное количество триптофана в плазме и головном мозгу онкологического больного также приводит к ингибированию нейропептида Y, следовательно, к анорексии и потере массы тела. Нейропептид Y, является пептидом, состоящим из 36 аминокислот, находится как в головном мозгу, так и в гипоталамусе. Яв-

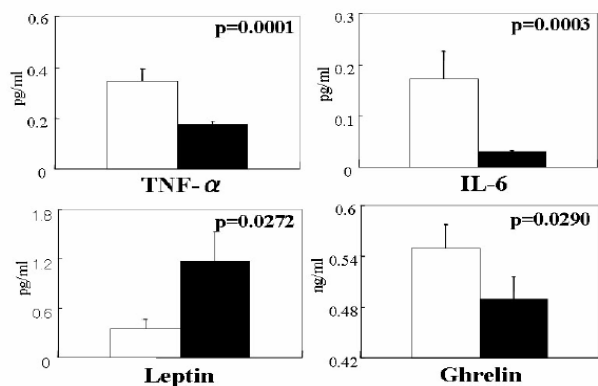


Fig.1 p value: Mann-Whitney's U test  
6th International Gastric Cancer Congress

Рис. 1.

ляется одним из наиболее мощных стимуляторов питания и составляет взаимосвязанную сеть орексигенов, таких как: меланин-концентрирующий гормон, орексин, и др. Наблюдается также дисбаланс, заключающийся в депрессии выработки лептина и увеличенной продукции грелина (рис. 1).

У онкологических больных всегда существует несоответствие между энергией, получаемой и требуемой, за счет нарушений в основных звеньях метаболизма.

Углеводный обмен:

1. Увеличивается глюконеогенез из аминокислот, лактата и глицерола.
2. Повышается распад глюкозы. Развивается инсулинорезистентность.

Жировой обмен:

1. Усиление липолиза.
2. Усиленный распад глицерола и жирных кислот.
3. Усиленное липидное окисление, не ингибируемое введением глюкозы.
4. Снижение липогенеза.
5. Снижение активности липопротеинлипазы.
6. Увеличением потребности в липидах для покрытия энергетических затрат.

Белковый обмен:

1. Увеличивается распад белка в мышцах.
2. Увеличивается распад висцерального белка.
3. Увеличивается синтез белков острой фазы.
4. Снижается синтез белка в мышцах.
5. Увеличиваются потребности в лейцине и изолейцине.

Дисфункция желудочно-кишечного тракта, сопровождается снижением электрической активности, следовательно, и перистальтики (рис.2).

Не так давно было выяснено, что опухоль выделяет определенные биологически активные вещества, которые играют важную роль в развитии синдрома анорексии-кахексии: [1] липид-мобилизующий фактор (ЛМФ) был выделен из опухолей мышья и мочи онкологических больных, имеющих выраженную потерю массы тела. ЛМФ способствует потере жировой ткани, увеличению энергетических потребностей. Потеря скелетной мышечной массы достаточно четко коррелирует с наличием в плазме онкологического больного протеин-мобилизующего фактора (ПМФ), который способен индуцировать распад протеинов и ингибировать синтез протеинов избирательно в скелетных мышцах. ПМФ является сульфатированным гликопротеином, продуцируется опухолью, с молекулярной массой 24 kDa. Интересно отметить, что ПМФ экскретируется с мочой только у онкологических больных с синдромом анорексии-кахексии.

При дальнейшем изучении факторов патогенеза синдрома анорексии-кахексии было выявлено, что под действием цитокинов происходит постоянная активация убиквитина, который приводит к деградации белка мышечной ткани у онкологических больных. Таким образом, патогенез синдрома анорексии-кахексии является полифакторным, что должно обязательно учитываться при лечении этой группы пациентов.

Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, сопровождается прогрессирующей белково-энергетической недостаточностью (БЭН), характерной не только для опухолевого процесса, но и для неспецифического синдрома острого системного воспалительного ответа на по-

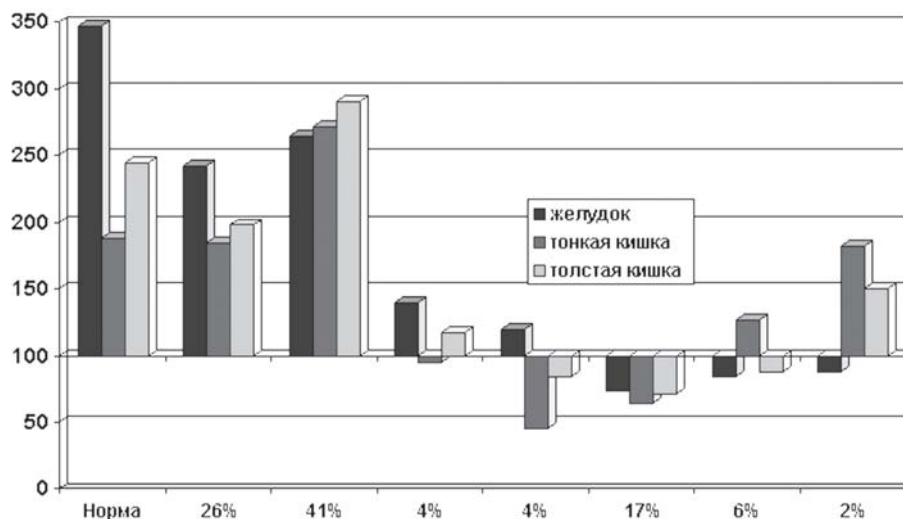


Рис. 2. SHAPE /\* MERGEFORMAT (Г.И.Серегин 2004 г. с соавт.) [1]



вреждение или острый патологический процесс, в тяжелых случаях ведущий к полиорганной недостаточности. Особенностью данного синдрома является несоответствие между получаемой и требуемой энергией. Происходит резкое увеличение энергетических потребностей и выраженный (стремительный) распад белков организма, снижение скорости окисления глюкозы с одновременным повышением окисления липидов – этот патологический каскад приводит к развитию патологической толерантности организма к натуральным (естественным) продуктам. Недостаточность нутриентов (белков, жиров, углеводов и т.д.) ведет к освобождению собственных резервов за счет деструкции тканей организма («аутоканнибализм»). В распаде участвуют практически все ткани и иммунная система.

Австрийское общество клинического питания (АКЕ Recommendation, 2002) предлагает классификацию синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма по степеням:

- 1 степень – легкая катаболическая реакция – потери азота не более 6 г/сутки;
- 2 степень – катаболическая реакция средней степени – 12 г/сутки;
- 3 степень – тяжелая катаболическая реакция – более 12 г/сутки.

Основной биологический смысл синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма – это освобождение аминокислот, необходимых для глюконеогенеза (образование глюкозы из аминокислот и глицерола), т.е. попытка покрытия энергетического дефицита в организме. Основываясь на основных показателях тяжести синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма: 1) потеря массы тела; 2) гипоальбуминемия; 3) и др., можно рассчитать индекс нутритивного риска (ИНР) по Vuzby G.P. et al.:

Индекс нутритивного риска (ИНР):

$$\text{ИНР} = 1,519 \times \text{уровень Альбумина} + 0,417 \times$$

(Масса тела исх. / Масса тела акт.),

ИНР > 97,5 – нет нутритивной недостаточности;

ИНР = 83,5 – 97,5 – средняя степень нутритивной недостаточности;

ИНР < 83,5 – тяжелая степень.

Необходимо сразу оговориться, что идеальных формул или показателей для определения риска или степени нутритивной недостаточности у онкологических больных нет, потому что существует «скрытая» нутритивная недостаточность, а также нутритивная недостаточность пациентов с избыточной массой тела, которые к стати составляют особую группу риска по развитию нутритивной и полиорганной недостаточности [1, 2].

Концепция синдрома кишечной недостаточности начинается с учения академика АМН СССР А.М.Уголева (1926-1991), открывшего в 1959-1960 гг. пристеночное пищеварение и создавшего теорию адекватного питания (1985). Разработка экспериментальной модели для исследования пищеварения в условиях, максимально приближенных к естественным, осуществлена Ю.М.Гальпериным (1923-1989) и его учениками. Полное формирование син-

дрома кишечной недостаточности как клинического синдрома осуществила проф. Т.С.Попова.

Синдром кишечной недостаточности основывается на теории развития полиорганной недостаточности в результате изменения проницаемости слизистой оболочки кишечника, что приводило к транслокации бактерий и токсинов в систему циркуляции. Связано это с тем, что кишечник является таким же «критическим» органом, требующим защиты и лечения, как сердце, легкие. Интересным является тот факт, что кишечник обладает собственной автономной энергией, примерно как сердце. Необходимость в этом объясняется тем, что в послеоперационном периоде эта энергия расходуется для осуществления амплитуды сокращений кишечника – поэтому парез кишечника – симптом клинический, но не физиологический. Правда, надо отметить, что парез кишечника становится симптомом и физиологическим, если не проводится адекватная нутритивная поддержка, направленная на восполнение запасов автономной энергии кишечника.

С начала с 80-х годов XX века в клинике подтвердилась современная концепция о кишечнике как интегральной системе, несущей следующие функции: 1) эндокринную; 2) иммунную; 3) механическую; 4) метаболическую; 5) гомеостатическую; 6) барьерную. Одной из важных составляющих этих функций является целостность слизистой кишечника. Многочисленными исследователями показано, что основа тканевой массы тонкой кишки – это лимфоидная ткань. Примерно 20% клеток в эпителии тонкой кишки приходится на лимфоциты. Число внутриэпителиальных лимфоцитов составляет в среднем 21 на 100 энтероцитов, поэтому тонкая кишка рассматривается как центральный орган В-иммунитета. Также в 1 мм<sup>3</sup> ткани собственной мембраны слизистой оболочки тонкой кишки содержится около 430 тысяч плазматических клеток, т.е. тонкая кишка является источником иммуноглобулинов. В кишке находятся Т-лимфоциты и макрофаги, способные взаимодействовать с лимфоцитами, вырабатывать лизоцим, интерферон. Нутритивная поддержка обеспечивает нормальное функционирование слизистой кишечника, что препятствует проникновению бактерий, эндотоксинов и антигенов в организм. Считается, что это происходит, когда фагоциты захватывают бактерии, транспортируют их в ткани за пределами кишечника и, будучи не в состоянии их фагоцитировать, высвобождают бактерии [2].

Применение антибактериальной терапии приводит к подавлению одного или нескольких видов бактерий и избыточному росту других, происходит изменение микрофлоры, чрезмерный бактериальный рост в кишечнике, с проникновением последних в лимфатические узлы [2].

Длительное прекращение поступления нутриентов в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) неизбежно ведет к дистрофии слизистой оболочки, замедляет моторно-эвакуаторную функцию, тормозит выработку гастроинтестинальных гормонов. Следует также учитывать, что тонкая кишка на 50%, а толстая кишка на 80% питается за

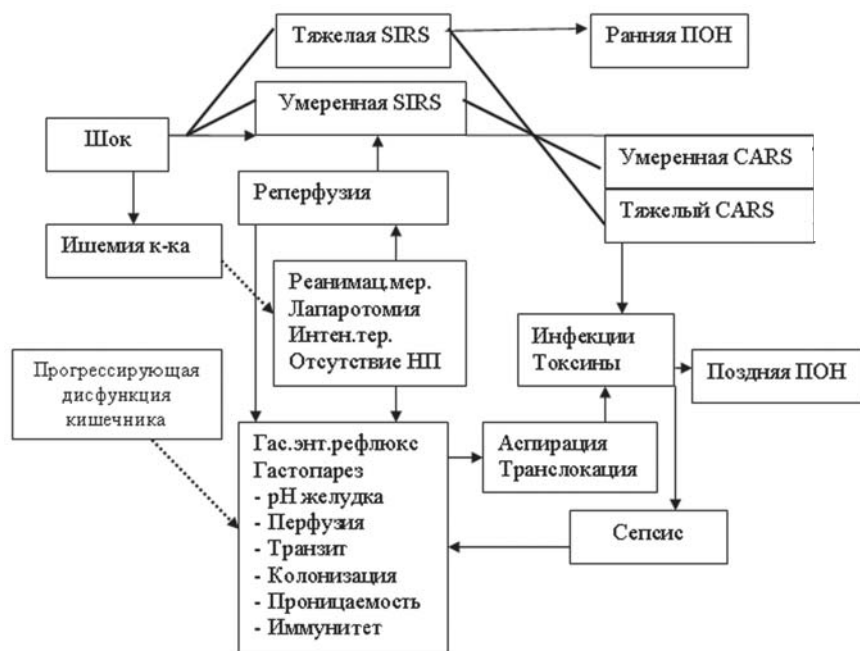


Рис.3. Взаимосвязь между кишечником и полиорганной недостаточностью (данные Frederick A.More & Norman W.Weisbrodt) [1]

счет субстратов, находящихся в их просвете. При отсутствии субстрата в кишечнике нарушается регенерация эпителиоцитов слизистой оболочки, утрачивается барьерная функция. Длительное отсутствие энтерального приема пищи ведет к атрофии слизистой ЖКТ, снижению мезентериального и печеночного кровотока, образованию острых язв ЖКТ. Нутритивная поддержка способна поддерживать структурную целостность и многостороннюю функцию желудочно-кишечного тракта, обеспечивая сохранение барьера, отделяющего кишечную микрофлору от системной циркуляции. Таким образом, происходит защита организма от абдоминального сепсиса (рис.3).

Очевидно, что существуют и защитные механизмы, активизирующиеся нутритивной поддержкой: 1) сопротивление колонизации; 2) механическая защита: кишечная перистальтика, выработка слизи, эпителиальная десквамация; 3) секреторные иммуноглобулины А, связываясь с бактериями, предотвращают развитие местного воспалительного ответа [2].

но часто возникают тошнота, дисфагия, кариес. Мукозиты и поражение слизистой могут развиваться на 2-й или 3-й неделе. Применение лучевой терапии при опухолевом поражении органов грудной клетки может вести к развитию дисфагии, которая сохраняется в течение длительного времени после завершения лучевой терапии. Лучевая терапия на область живота и малого таза может способствовать развитию двух типов нутритивных нарушений: ограничение приема натуральных продуктов вследствие анорексии, тошноты и рвоты, развитие хронического лучевого энтерита (с клиникой синдрома короткой кишки).

Необходимо помнить, что у 70-80% пациентов лучевая терапия на органы брюшной полости клинически сопровождается развитием мальабсорбции глюкозы, жиров, электролитов и протеинов (из-за дефицита пептидаз). Морфологические изменения слизистой тонкой кишки проявляются уменьшением числа митозов и высоты микроворсинок, причем у 1/3 больных развивается острый энтерит, переходящий в латентный.

«Ятрогенная» нутритивная недостаточность – как следствие:

1. Хирургического лечения [1]

- опухолей области «головы и шеи», пищевода;
- гастрэктомий, резекций желудка: с развитием тошноты, рвоты, синдрома мальабсорбции, демпинг-синдрома, анемии, панкреато-билиарной недостаточности, нарушения усвоения витамина B<sub>12</sub>;
- опухолей толстой кишки: нарушение водно-электролитного баланса и др.

2. Лучевая терапия. [1]

Лучевая терапия на область головы и шеи иногда сопровождается повреждением микроворсинок вкусового поля или его поверхности – пациенты чувствуют изменение вкуса и обоняния.

Необходимо отметить, что в первые, 3–4 дня лучевой терапии доволь-

| Зона облучения         | Ранние осложнения (дни)  | Поздние осложнения (недели/месяцы/годы)                             |
|------------------------|--|---|
| Голова и шея           | Ксеростомия<br>Мукозиты<br>Анорексия<br>Нарушения обоняния и вкуса | Язвы<br>Ксеростомия<br>Кариес<br>Остеолучевой некроз<br>Тризм       |
| Органы грудной полости | Дисфагия   | Фиброз<br>Стеноз<br>Свищи   |
| Живот и малый таз      | Анорексия<br>Тошнота<br>Рвота<br>Диаррея<br>О.энтерит<br>О.колит   | Язвы<br>Мальабсорбция<br>Диета<br>Диаррея<br>Хр.энтерит<br>Хр.колит |

3. **Химиотерапия** [1]. Лекарственное лечение может приводить к анорексии вследствие изменения вкуса и обоняния, появления металлического привкуса, дисфагии, язв на слизистой губ, языка, ротовой полости и пищевода, появления тошноты, рвоты, а также развития запоров или паралитического илеуса. Мукозиты характерны при химиотерапии такими препаратами, как метотрексат, 5-ФУ, актиномицин Д, адриамицин, блеомицин, винбластин. Выраженную тошноту и рвоту вызывают препараты нитрозомочевины, цисплатин, дакарбазин, ДТТС.

Высокотоксичными являются некоторые химиотерапевтические схемы, включающие винбластин, блеомицин, цисплатин.

Противоопухолевые антибиотики (адриамицин, актиномицин Д, блеомицин), особенно после проведенной лучевой терапии, способствует развитию большего числа токсических осложнений.

Появлением эзофагитов наиболее часто сопровождается химиотерапия с применением актиномицина Д, винбластин, прокарбазина и комбинации циклофосфамид, винкристин, актиномицин Д. Адриамицин как самостоятельно, так и в комбинации с лучевой терапией может способствовать развитию пищеводных стенозов. Флуорацил, актиномицин Д и адриамицин могут вызывать повреждение слизистой в различных отделах пищеварительного тракта. Актиномицин Д и адриамицин могут способствовать развитию и рецидивированию воспалительных процессов слизистой гастроинтестинального тракта.

Лечение метотрексатом, алкилирующими агентами, тигуананином, гидрооксимочевинной может также вызывать мальабсорбцию.

Антагонисты фолиевой кислоты могут вызывать изменения слизистой тонкой кишки, сходные по клинике со спру, с уменьшением числа митозов в эпителиальных клетках и абсорбции ксилоты и других нутриентов. Назначение флуорацила ведет к дефициту дипептидаз, а простое назначение метотрексата в дозе 2-5 мг/кг ингибирует митоз в клетках слизистой тонкой кишки.

Также полихимиотерапия может приводить к развитию неопластической энтеропатии, которая характеризуется мальабсорбцией со стремительным развитием чувства «быстрого насыщения» и гипоальбуминемии. Таким образом, развитие злокачественной опухоли и противоопухолевое лечение – причина развития тяжелой нутритивной недостаточности у онкологических больных. Нутритивная недостаточность ведёт к неудовлетворительным результатам противоопухолевой терапии или даже к преждевременному её прекращению, снижает качество жизни. Основным методом профилактики, лечения нутритивной недостаточности является адекватная качественная нутритивная поддержка, адаптированная под специфические расстройства метаболизма онкологических больных.

Методики нутритивной поддержки:

- 1) сочетание пероральной диеты с приемом энтеральных смесей,
- 2) обогащение натуральных продуктов,

- 3) добавление (например: антиоксидантов) к энтеральному зондовому питанию,

- 4) сочетание пероральной диеты с приемом энтеральных смесей,

- 5) обогащение натуральных продуктов,

- 6) парентеральное питание плюс пероральная диета,

- 7) энтеральное зондовое питание в комбинации с парентеральным питанием,

- 8) частичное или полное парентеральное питание,

- 9) энтеральное зондовое питание.

Режимы парентерального питания (ПП): круглосуточное введение сред: оптимально для больных в стационаре наилучшая переносимость и утилизация субстратов. Продленная инфузия в течение 18-20 часов: хорошая переносимость. Циклическая инфузия: удобно при домашнем парентеральном питании и инфузия в течение 8-12 часов хорошая переносимость после периода адаптации. ПП через «периферические вены» - внутривенное введение нутриентов через поверхностные вены верхних конечностей. ПП через «центральные вены», наиболее часто: подключичная вена, верхняя полая вена.

Противопоказания для проведения ПП:

1. гемодинамические расстройства,
2. дефицит глобулярного объема, плазмы, ОЦК,
3. грубые расстройства кислотно-основного состояния,
4. реологические нарушения крови,
5. нарушения макро- и микроциркуляции,
6. гипоксия  $p_aO_2$  менее 50 мм.рт.ст.,
7. дыхательный и метаболический ацидоз с  $p_aH$  менее 7,2 ммоль/л,  $p_aCO_2$  более 80 мм.рт.ст.,
8. шоковое состояние.

Основные правила применения парентерального питания: одновременное введение пластических и энергетических субстратов - на 1 г азота должно приходиться 120-180 небелковых ккал; соблюдение соответствующей скорости введения питательных субстратов: аминокислоты - до 0,1 г/кг/ч; жиры - до 0,15 г/кг/ч; углеводы - до 0,5 г/кг/ч; применение всех незаменимых нутриентов; инфузия высокоосмолярных растворов (> 900 мосмоль/л) только в центральные вены [3].

Системы ПП: 1) «Multi-bottle». Использование нескольких (2-4) флаконов, в которой аминокислоты, глюкозы и жировая эмульсия +/- фармаконутриенты вводятся параллельно или же последовательно из флаконов. Обычно за сутки приходится менять до 6-8 флаконов, особенно при проведении полного парентерального питания. Недостатки: требуется неодинаковая скорость введения, выше риск введения несовместимых нутриентов, более часто метаболические изменения (гипергликемия, электролитные нарушения и др.), трудоемкость (труд медсестер, капельницы, коннекторы, флаконы), ниже антисептическая «защита». Преимущества: гибкость дозирования для больного, возможность легкого изменения программы ПП при изменяющемся состоянии больного. 2) «All-in-one» (все-в-одном) (рис. 4), мешки с аминокислотами + глюкоза / +/- жировая эмульсия:

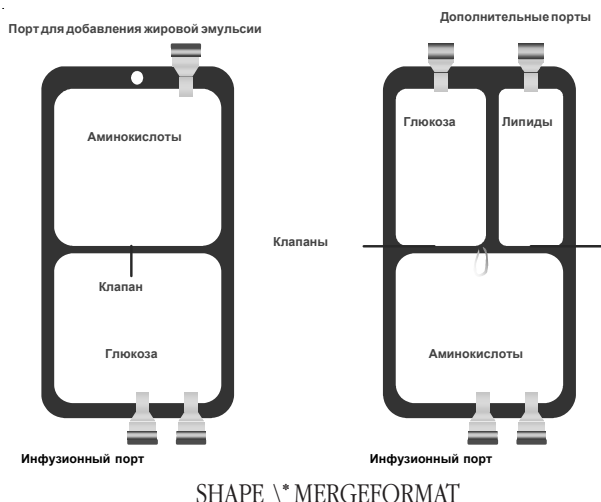


Рис.4. Система «All-in-one».

Преимущества: высокая технологичность, удобство и простота применения; одновременное и безопасное введение всех необходимых нутриентов; оптимально сбалансированный состав; снижение риска инфекционных осложнений; возможность добавлять необходимые микронутриенты (витамины-микроэлементы); экономически менее затратная технология; снижение риска неблагоприятных эффектов, связанных с избыточным поступлением глюкозы; жировая эмульсия уменьшает раздражение вены путем снижения осмолярности питательной смеси; меньшая частота метаболических нарушений [3]. Водное обеспечение и потребности в жидкости: [3] взрослые - 1 мл/ккал или 30 мл/кг, дети - 1,5 мл/ккал, новорожденные - 120-140 мл/кг, до 7 лет - 80-100 мл/кг.

При патологических состояниях потребность в воде возрастает:

1. Повышение темпер. на каждый градус + 500 мл.
2. Гипервентиляция + 500-800 мл.
3. Обильное потоотделение + 1-1,5 л.
4. Длительное хирургическое вмешательство + 1,5-2 л.
5. Обширные раневые поверхности + 1 л.
6. Глубокие ожоги до 30% + 3-4 л.
7. Глубокие ожоги более 30% + 4-8 л.
8. Энергетические потребности больных в зависимости от выраженности синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма (табл.1).

Минимальная потребность в глюкозе взрослых составляет около 2 г/кг/сут. Согласно рекомендациям ASPEN, максимально допустимое количество вводимой глюкозы может составлять 7 г/кг в сутки. В ранний постагрессивный период, на фоне инсулинорезистентности, следует вводить глюкозу со скоростью не более 0,2-0,3 г/кг под контролем уровня гликемии. При наличии устойчивой гипергликемии более 7-8 ммоль/л следует уменьшить скорость инфузии глюкозы до 0,2 г/кг в час, а при неэффективности – использовать инсулиновое прикрытие. При наличии у больных избыточной массы тела (МТ) и ожирения расчет следует осуществлять на рекомендуемую (идеальную), а при белково-энергетической недостаточности (гипотрофии) на фактическую МТ [3].

Фармакологическое питание (энтеральное и парентеральное). Аминокислоты и их производные: Аргинин (рис.6), Глутамин, Орнитин, Таурин. Липиды: 3-омега ненасыщенные жирные кислоты (ЕРА) (рис.5), триглицериды со средней длиной цепи (МСТ), короткоцепочные триглицериды. Антиоксиданты: альфа-токоферол, глутатион и др.



Рис.5. ЕРА: влияние на канцер-индуцируемую потерю массы тела. А.И.Салтанов. Презентация по фармаконутриентам 2008 г. [3]



Пищевые волокна (только в энтеральных смесях) (рис.7).

F. Novak et al. Провел систематический обзор 550 рандомизированных исследований (мета-анализ) у хирургических и реанимационных больных, в которых оценивалось влияние глутамина в сравнении со стандартной терапией на клинически важные результаты. Результаты у хирургических больных: введение глутамина ассоциируется с уменьшением частоты инфекционных осложнений и снижением времени госпитализации. У больных в критических состояниях введение глутамина ассоциируется со снижением частоты осложнений показателей и снижением летальности.

Рекомендации ESPEN по энтеральному питанию для онкологических больных [2]. Нутритивная терапия дол-

жна начинаться сразу при диагностировании нутритивной недостаточности или при отсутствии достаточного питания через рот в течение 7 дней. Энтеральное питание должно начинаться при неадекватности питания через рот (т.е. менее 60% от общих энергетических потребностей в течение 10 дней). (С – уровень доказательности). У пациентов с потерей массы тела энтеральное питание улучшает нутритивный статус (B), также улучшается качество жизни (Ib). Пациенты с высоким риском нуждаются в нутритивной поддержке в течение 10-14 дней перед операцией (A). Для всех онкологических больных перед расширенными или комбинированными оперативными вмешательствами предпочтительно назначение иммуномодули-



Рис. 6. Фармакологические эффекты аргинина. А.И.Салтанов. Презентация по фармаконутриентам 2008 г. [3]

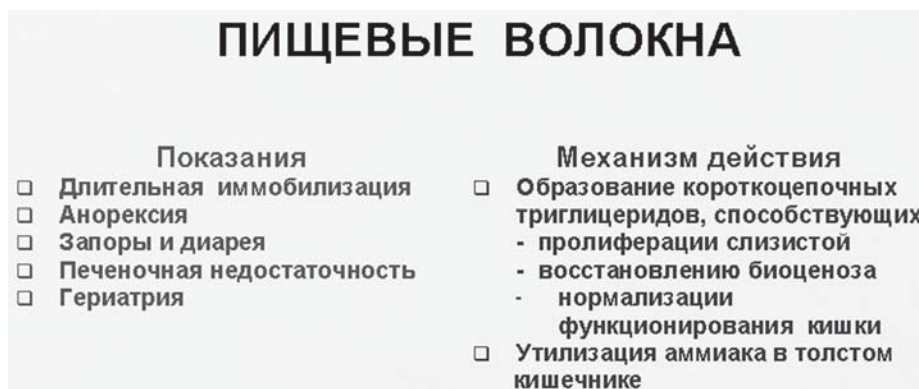


Рис. 7. Точки приложения пищевых волокон.



Таблица 1

| Потеря МТ за последние три месяца, % | Недостаточность питания | Потери азота, г/сут | Степень катаболизма | Потребность в энергии, ккал/кг в сутки |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|--|
| < 2 %                                | Нет                     | 0–6                 | Нет                 | 20–25 ккал/кг                          |
| 2–5 %                                | Легкая                  | > 6                 | Легкая              | 20–30 ккал/кг                          |
| 6–10 %                               | Средняя                 | 6–12                | Средняя             | 25–35 ккал/кг                          |
| 10 %                                 | Тяжелая                 | > 12                | Тяжелая             | 30–45 ккал/кг                          |

рующих субстратов (аргинин, омега-3 жирные кислоты и нуклеотиды) на срок от 5 до 7 дней в зависимости от их нутритивного статуса. Интенсивное использование энтерального питания защищает от потери массы тела и во время проведения лучевой терапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта или головы и шеи. При обструкции головы и шеи или пищевода энтеральное питание может проводиться при помощи зондовой методики. Энтеральное зондовое питание также может быть полезно при тяжелых мукозитах (С). Более предпочтительна установка эн-

терального зонда через эндоскопическую гастростомию при лучевой терапии, так как наиболее часты мукозиты пищевода (С).

### Выводы

1. Применение нутритивной поддержки у онкологических больных должно быть своевременным, адекватным и рациональным.

2. Данный подход позволяет защитить пациента от прогрессирующей потери массы тела, улучшить качество жизни, провести более адекватное лечение.

### Литература

1. Основы нутритивной поддержки в онкологической клинике / Под ред. член-корр.РАМН А.И.Саланова. – Москва – 2009 – 239 с.
2. Основы клинического питания / Под ред. проф. Л.Соботка. – Прага – 2007 – 235с. Фармаконутриенты. Презентация для учащихся онкоцентра / Под ред. член-корр.РАМН А.И.Саланова. – Москва – 2008 – 32 сл. ESPEN Guidelines for enteral nutrition – 2007 – 52 с.
3. *Elliot L. et al.* The Clinical Guide to Oncology Nutrition. 2<sup>nd</sup> ed./ Ed. By L. Elliot. Grau T. et al. Randomized study of two different fat emulsions in total parenteral nutrition of malnourished surgical patients; effect of infectious morbidity and mortality. *Nutr Hosp.* – 2003, May-Jun. – Vol.18(3). – P.159-166.
4. *Alexandre J. et al.* Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy // *Annals of Oncology.* – 2003. – Vol.14. – P.36-41.