

# ПИТАТЕЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА В ОНКОЛОГИИ

**О.А. Обухова, И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Синдром анорексии-кахексии представляет собой паранеопластический симптомокомплекс, характеризующийся потерей аппетита, снижением массы тела, уменьшением веса жировой ткани и скелетных мышц. Нарушение питания достоверно ухудшает качество жизни и результаты противоопухолевого лечения. Цель питательной поддержки состоит в предотвращении или нивелировании нарушений питания. Представляемый обзор литературы фокусируется на питательной поддержке онкологических больных.*

**Ключевые слова:** онкология, синдром анорексии-кахексии, нутритивная поддержка.

## NUTRITIONAL SUPPORT IN ONCOLOGY

**O.A. Obukhova, I.A. Kurmukov, Sh.R. Kasiya**

*Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Cancer Research Center»  
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Anorexia-cachexia syndrome represents paraneoplastic symptom complex characterized by loss of appetite, body mass loss, decrease of adipose tissue and skeletal muscle mass. Malnutrition significantly affects quality of life and the results of anti-cancer therapy. The purpose of nutritional support is to prevent or offset eating disorders. The literature review presented here focuses on nutritional support of cancer patients.*

**Key words:** oncology, anorexia-cachexia syndrome, nutritional support.

Прежде чем рассматривать питательную поддержку в онкологии, отметим, что онкологическое заболевание — это состояние, воздействующее на все органы и системы человеческого организма на любых стадиях развития болезни. При этом большинство курабельных больных в состоянии поддерживать свой питательный статус при помощи обычной диеты с добавлением или без добавления специальных питательных веществ. Поэтому питательная поддержка в онкологии имеет ряд особенностей. В отличие от болезней, избирательно поражающих кишечник, печень, почки или легкие, опухоль может оказывать свое негативное влияние почти на каждый орган или систему организма. Кроме того, немаловажное значение на течение онкологического заболевания оказывает множество других факторов, таких, как возраст больного, сопутствующие заболевания, методы противоопухолевого лечения. В этой связи оценка нарушений питательного статуса онкологического больного преследует определенную цель — предупредить осложнения, ассоциированные с недостаточностью питания. К сожалению, это достижимо лишь

отчасти, так как синдром анорексии-кахексии не является простым синонимом плохого аппетита или питания, а возникает в результате сложных паранеопластических процессов.

Большинство клиницистов согласны, что истощение является фактором риска различных осложнений противоопухолевого лечения и увеличения смертности, поскольку есть взаимосвязь между потерей массы тела и низким качеством жизни, низкой толерантностью к противоопухолевой терапии и уровнем смертности, причем у 10–30% онкологических больных на различных этапах заболевания наблюдается синдром анорексии-кахексии, проявления которого на поздних стадиях болезни отмечаются приблизительно в 70% наблюдений.

Тем не менее питательные режимы, используемые у онкологических больных, оставляют желать лучшего. Более того, в повседневной онкологической практике роль питательной поддержки сведена до минимума, хотя оценка состояния питания больного — важная составляющая комплексного лечения, которая не должна быть прерогативой «нутрициологов». Последствия неадекватного питания повышают

токсичность противоопухолевого лечения, приводя к увеличению сроков госпитализации, ухудшению качества жизни и повышению стоимости лечения. Своевременная оценка состояния питания, проведенная клиницистом, должна быть одним из стандартных методов обследования онкологического больного, где патогенез истощения весьма сложен и затрагивает различные пути метаболизма.

### **Синдром анорексии-кахексии**

Слово «кахексия» произошло от греческого «kakos», («плохой») и «pexis» («состояние»). Синдром анорексии-кахексии — комплексное состояние, характеризующееся хронической, прогрессирующей, неконтролируемой потерей массы тела, когда простая питательная поддержка малоэффективна или не эффективна вовсе. Этот синдром сопровождается анорексией, быстрым насыщением и астенией и, как правило, имеет два компонента: алиментарный, обусловленный поражением опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и метаболический, причиной которого являются метаболические нарушения вследствие активации провоспалительных процессов [1–2].

Предложено несколько основных клинических и метаболических критериев синдрома анорексии-кахексии, однако они все еще не утверждены для рутинного использования в клинической практике. Согласно некоторым протоколам, синдром анорексии-кахексии характеризуется тремя симптомами: непреднамеренная потеря массы тела свыше 10% от исходной за предшествующие полгода, низкая калорийность питательного рациона ( $\leq 1500$  ккал/сутки), повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ  $\geq 10$  мг/л). Не отменены и «классические» признаки кахексии, а именно: индекс массы тела (ИМТ)  $< 20$  кг/кв. м, концентрация альбумина  $< 30$  г/л.

В результате специфического воздействия опухоли на организм человека развиваются характерные метаболические расстройства, которые способствуют развитию резистентности к инсулину, нарушению утилизации глюкозы периферическими тканями и развитию гипергликемии, а также повышению липолиза при нормальном или повышенном окислении липидов, приводя к потере жировой ткани.

Кроме того, повышается распад белка с истощением мышечной массы и отмечается повышение продукции белков острой фазы. Эти цитокин-индуцированные метаболические нарушения блокируют восстановление клеточной массы тела при назначении питательной поддержки и не купируются простым назначением экзогенного питания, уменьшая тем самым выживаемость больных. Постепенно развивается анемия, истощение, нарушается водно-электролитный баланс, что особенно заметно при поражении ЖКТ, хотя в той или иной степени этот синдром встречается при любой локализации опухоли.

Потери массы тела (МТ), превышающие 10% от исходной, встречаются у 45% взрослых госпитализированных онкологических больных. При этом прямой связи между весом опухоли и потерей аппетита и МТ нет. Так, заметное похудение может вызвать опухоль, объем которой не превышает 0,01% от общего веса больного. В этом случае кахексия не является прямым результатом нарушенного питания или усвоения пищи. Скорее всего, ведущую роль в развитии истощения играют сложные патофизиологические процессы, которые и запускают каскад неуправляемых метаболических нарушений [3].

Очевидно, что такая сложная многоступенчатая перестройка метаболических процессов будет оказывать существенное влияние на результаты противоопухолевого лечения. В связи с этим питательная поддержка должна восприниматься как терапия, способная, при необходимости, уменьшить разницу между потребностями в нутриентах и реальным потреблением пищи, тем самым улучшая переносимость противоопухолевой терапии.

### **Особенности искусственного питания при хирургическом лечении**

Больные, поступающие на плановое оперативное вмешательство, в большинстве случаев рассматриваются как соматически компенсированные. Однако оперативное вмешательство и связанный с ним операционный стресс вызывают функциональную перестройку всех систем организма. Особенно это характерно для современной онкохирургии, где выполняемые расширенные комбинированные вмешательства

отличаются особой травматичностью и приводят к значительному усилению катаболических процессов в послеоперационном периоде.

Потери азота в раннем послеоперационном периоде очень высоки. Связано это с тем, что для анаболических процессов в ране, для поддержания синтезирующей функции печени, для обеспечения адекватной работы иммунной системы необходимо большое количество пластического и энергетического материала, которым становятся мышечные белки, жировая ткань и кожа. Неиспользованные фрагменты миофибрилл выводятся почками, что способствует значительному повышению потерь азота. Вследствие этого в раннем послеоперационном периоде отмечается резкое снижение концентрации белковых фракций крови. Поэтому применение адекватной питательной поддержки рассматривается как обязательный компонент комплексной терапии в хирургической онкологии. Показано, что проведение адекватного искусственного питания в послеоперационном периоде достоверно снижает количество инфекционных осложнений, уменьшает длительность пребывания в стационаре и снижает себестоимость лечения. Принципы построения программы искусственного питания в послеоперационном периоде общие и не отличаются от таковых в общей хирургии.

Важное значение имеет предоперационная питательная терапия, позволяющая нивелировать проявления дефицита питания и, тем самым, создать необходимый запас прочности, позволяющий больному перенести предстоящее хирургическое вмешательство, особенно при наличии кахексии даже в начальной ее стадии. К этой категории относятся больные, потерявшие более 10% от исходной МТ за последние полгода, ИМТ которых меньше 20 и концентрация альбумина ниже 30 г/л. Существует корреляция между этими показателями и выживаемостью. Назначение таким больным в периоперационном периоде искусственного питания (в течение 7 суток до и 7 суток после операции) достоверно снижает количество осложнений и смертность [4, 5].

Существует еще одна проблема, которой уделяется недостаточно внимания. Назначение антибактериальной терапии в послеоперационном периоде чревато развитием антибиотик-ас-

социированной диареи и псевдомембранозного колита, справиться с которыми бывает чрезвычайно тяжело и лечение которых весьма дорогостоящее и требует специальных знаний. [6, 7]

### **Особенности питательной поддержки при нехирургическом лечении онкологических больных**

Результаты многочисленных исследований доказывают, что питание — важный прогностический фактор при противоопухолевой терапии. У истощенных больных чаще возникают побочные эффекты, они плохо переносят химиотерапию, долго находятся на стационарном лечении, в этой группе больных отмечается низкая выживаемость.

У пациентов, получающих нехирургическое противоопухолевое лечение, методом выбора является энтеральное питание. При этом профилактическое назначение энтерального зондового или парентерального питания неоправданно, так как оно не влияет ни на эффективность основного лечения, ни на выживаемость, ни на уменьшение токсичности [8, 9]. Безопасным и полезным будет назначение дополнительно к естественной диете смесей для перорального питания (сипинг), показания для которого стандартные.

На фоне применения антинеопластических лекарственных препаратов возникает тошнота и рвота, развиваются мукозиты, борьба с которыми значительно повышает стоимость противоопухолевого лечения. Появление язвенных дефектов на слизистой оболочке на всем протяжении ЖКТ сопровождается болевым синдромом, ограничением в потреблении пищи, и, что особенно важно, приводит к нарушению барьерной функции кишки и транслокации микроорганизмов за ее пределы, способствуя инфекционным осложнениям [10].

На частоту развития мукозитов влияет множество факторов, в том числе нозология, пол, возраст, состояние ротовой полости, схема химиотерапии, назначение стероидов, тяжесть иммуносупрессии. Поражение слизистой ЖКТ отмечается в среднем у 40% больных, получающих противоопухолевое лечение. Приблизительно у половины больных это приводит к необходимости редукации дозы, назначению анальгетиков, парентерального питания и, как следствие,

увеличению сроков и стоимости лечения. Наиболее чувствительны к влиянию полихимиотерапии быстро делящиеся клетки, в том числе и клетки ЖКТ. Токсическое влияние антинеопластического лечения на реплицирующие клетки гастроинтестинального тракта вызывает их гибель и потерю функционирующего эпителия, что сопровождается нарушением барьерной, всасывающей и секреторной функций энтероцитов, приводя к нарушению питания больного и провоцируя развитие водно-электролитных нарушений и алиментарной недостаточности. [11]

Возникшее в результате воздействия полихимиотерапии специфическое поражение клеток ЖКТ (от ротовой полости до ануса) называется **мукозит** и сопровождается рядом симптомов: болью, мальабсорбцией, мальдигестией, диареей (3–5 суток), астенизацией, нутритивной недостаточностью, а также развитием инфекционных осложнений, чему способствуют микроорганизмы, населяющие полость кишечника. [12]

Патогенез возникновения и развития мукозитов представлен основными пятью фазами:

1. Фаза инициации (начало), характеризуется генерацией оксидативного стресса и реактивных свободных радикалов в ответ на проводимую химиотерапию и/или лучевую терапию. Реактивные свободные радикалы оказывают непосредственное прямое разрушающее действие на клетки, ткани и сосуды. Это приводит к запуску определенного числа факторов транскрипции, которые определяют острый тканевой ответ на повреждение.

2. Усиление регуляции и генерации сигналов. В этой фазе на фоне дальнейшего воздействия свободных радикалов на ДНК клетки происходит ее повреждение, ведущее к клоногенетической клеточной гибели эпителия и активация сфингомиелиназы. Вследствие того, что основной мишенью становятся клетки базального эпителия, значительно расширяется область поражения. Ключевым моментом в генезе мукозитов является влияние ядерного

Таблица 1

**Побочные эффекты противоопухолевой полихимиотерапии (по F. Bozzetti, 2013)**

Препарат	Тяжесть и продолжительность побочных реакций
Противоопухолевые препараты, наиболее часто вызывающие тошноту и рвоту	
Алкилирующие соединения (ифосфамид)	Возникает у всех больных. Осложнение может быть тяжелым, но обычно исчезает в течение 24 часов
Производные нитрозомочевины	Реакции различны, но могут быть тяжелыми
Противоопухолевые антибиотики (актиномицины)	Отмечаются в течение первых часов после введения, продолжаются 4–20 часов
Комплексные соединения платины	Выраженная тошнота и рвота через 1–4 часа после введения на протяжении суток. Тошнота и анорексия сохраняются в течение недели. Толерантность выше при достаточной гидратации и пролонгированной пятидневной инфузии
Производные триазена и гидразина (дакарбазин, темозоломид)	Очень часто. Исчезает в течение суток. Переносимость улучшается с каждой следующей дозой, даваемой по пятидневной схеме.
Противоопухолевые препараты, часто вызывающие развитие мукозитов	
Метотрексат	Может вызвать достаточно тяжелое поражение при длительной инфузии или при нарушении функции почек. Возрастает при облучении. Может быть нивелирована введением антагонистов (фолиевая кислота, лейковорин)
5-фторурацил (фторурацил USP)	Тяжесть возрастает при высоких дозах и повторных внутриартериальных инфузиях
Актиномицин D (дактиномицин USP)	Очень частое осложнение, вызывающее алиментарную недостаточность. Тяжесть мукозита возрастает при облучении
Адриамицин (доксорубицин)	Поражение может быть тяжелым, с развитием язвенного поражения. Тяжесть поражения возрастает при облучении.
Блеомицин	Тяжелое поражение, часто с изъязвлением
Винбластин	Часто вызывает язвенную форму поражения

(нуклеарного) фактора-каппаВ (NF- $\kappa$ B), который способен усилить продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1В и ИЛ-6), запуская, таким образом, апоптоз нормальной ткани и усиливая клеточное повреждение. Параллельно нарастает экспрессия генов, стимулирующих циклооксигеназный-2 путь и ангиогенез. В результате цитостатического действия полихимиотерапии также происходит активация керамидсинтазы и керамидного пути, усиливая апоптоз клеток. Для этой фазы характерно разрушение фибронектина, повышенная активность матриксных металлопротеаз, стимулированных макрофагами, что приводит к еще большему повреждению тканей на фоне все возрастающей продукции ФНО- $\alpha$ . Как следствие, специфическое повреждение охватывает все слои слизистой оболочки внутренней поверхности желудочно-кишечного тракта.

**3.** Третья фаза — передача сигналов и амплификация. В этой фазе происходит непосредственное биологическое повреждение тканей, запущенное ФНО- $\alpha$  через активацию керамидного, каспазного пути и транскрипцию NF- $\kappa$ B и запуску вторичного механизма повреждения тканей непосредственно самим ФНО- $\alpha$ .

**4.** Язвенно-некротическая (инфекционная) фаза сопровождается вторичным инфицированием и характеризуется нейтрофильной инфильтрацией и активацией RM3/1 репаративных макрофагов. Формирование инфильтрата происходит за счет окислительного стресса, активации Т-лимфоцитов и продукции молекул адгезии. Происходит непосредственная бактериальная колонизация грамм-положительными, грамм-отрицательными и анаэробными организмами, что чревато развитием генерализованных инфекционных осложнений.

**5.** Фаза восстановления (реконвалесценции), во время которой отмечается непосредственное восстановление способности клеток слизистой кишечника к делению и дифференцировке, сопровождающееся нормализацией барьерной, всасывающей и секреторной функций кишечного эпителия [12].

Ограничение в еде приводит к истощению, тем самым уменьшая возможности специфической терапии. Назначение питательной поддержки на этом этапе лечения достаточно обоснованно. Однако не следует забывать, что на

фоне полихимиотерапии чаще всего возникают мукозиты 1–3 степени, не требующие парентерального питания, назначение которого не приносит ощутимой пользы. Так, в работе, опубликованной в 2006 г., сравнивались результаты применения парентерального питания и инфузионной терапии у больных, страдающих стоматитами IV степени. Было обнаружено, что назначение парентерального питания позволяет сохранить вес больного, при этом никоим образом не влияя на восстановление лейкоцитов периферической крови, длительность госпитализации, число инфекционных осложнений, продолжительность антибактериальной терапии и сроки проведения следующего курса полихимиотерапии [13].

Наиболее приемлемым видом питательной поддержки в этих случаях является жидкое дополнительное пероральное питание, причем желательно, чтобы больной выпивал не менее 500 мл напитка в день в стандартном или двойном разведении, дробно, порциями по 50–60 мл в час. Смеси используются стандартные, полуэлементные или смеси с добавлением растворимой клетчатки. Органолептические свойства определяются индивидуальным вкусом больного.

Наиболее часто постцитостатическое поражение пищеварительного тракта возникает в ротовой полости, несколько реже — в пищеводе и других отделах. Несмотря на высокую частоту развития мукозитов при проведении различных схем противоопухолевой полихимиотерапии (до 30%), профилактика их малоэффективна. Поражение слизистой оболочки ротовой полости (стоматит) клинически проявляется на 5–7 день от начала цитостатической терапии и длится около двух-трех недель. Первичное поражение, как правило, возникает вследствие непосредственного воздействия химиопрепаратов, однако в дальнейшем течение стоматита определяется присоединением вторичной инфекции и факторами, усиливающими тяжесть процесса, а именно нейтропенией и иммуносупрессией. Риск развития стоматита и присоединения вторичной инфекции значительно возрастает при несоблюдении гигиены полости рта, наличии кариеса, гингивита, некачественных зубных протезов. При визуальном осмотре, как правило, отмечается эритема, отек и изъязвления, что

сопровождается болью и дискомфортом в ротовой полости.

Адекватной профилактики возникновению стоматита нет. Методы лечения включают соблюдение гигиены полости рта, частое полоскание антисептиками, причем «золотого стандарта» среди растворов антисептиков нет. Пожалуй, основным методом лечения является адекватное обезболивание с использованием местных анестетиков в форме геля или полоскание рта растворами местных анальгетиков (0,25%–0,1%-ный раствор прокаина или 1–2%-ный раствор лидокаина), а также поддержание влажности слизистой ротовой полости. Больного переводят на жидкую пищу с использованием энтеральных смесей, хотя их применение также затруднено из-за индивидуальной непереносимости органолептических свойств препаратов, в частности, вкусовых отдушек напитков.

В том случае, если у больного развитие стоматита приводит к обезвоживанию, необходима заместительная инфузионная терапия с параллельным энтеральным питанием стандартными смесями или смесями, обогащенными растворимой клетчаткой. В случае язвенно-некротического поражения и невозможности адекватного питания в течение трех дней показано парентеральное питание в стандартных дозировках. [14]

Для профилактики стоматитов все чаще применяется палифермин — рекомбинантный фактор роста кератиноцитов 1, который стимулирует размножение и дифференциацию эпителиальных клеток и эффективность которого показана при противоопухолевой терапии в онкогематологии, при лечении саркомы и при лечении опухолей головы и шеи. [15–19] Тем не менее, применение палифермина требует дальнейшего изучения.

Частым осложнением химио- и лучевой терапии является эзофагит, сопровождающийся постепенно нарастающей загрудинной болью, чувством жжения за грудиной, болезненностью при глотании. Эзофагит может быть результатом противоопухолевой терапии или иметь инфекционную этиологию (бактериальную, грибковую или вирусную). Диагноз ставится на основании эндоскопического исследования и бактериологического анализа, по результатам которого назначается систем-

ное лечение. В качестве симптоматической терапии используется местное и системное обезболивание и, при необходимости, проводится регидратация и парентеральное питание в стандартных дозировках.

При поражении слизистой оболочки кишечника наиболее часто развиваются мукозиты с развитием секреторной диареи, механизм которой связан с увеличением секреции жидкости в просвет кишечника и замедлением ее реабсорбции. Эпителиальные клетки не могут поддерживать осмотическое давление в просвете кишечника, и прием пищи усиливает проявления диареи. Подобный механизм характерен и для лучевых энтеритов. Секреторная диарея опасна развитием водно-электролитных и питательных расстройств и требует коррекции. У части больных (около 20%) наблюдается антибиотик-ассоциированная диарея, обусловленная подавлением сапрофитной флоры кишечника, в норме перерабатывающей углеводы. Увеличение концентрации углеводов в просвете кишечника повышает осмолярность внутрикишечного содержимого и усиливает диарею. Кроме того, тяжесть диареи может усугубляться при присоединении патогенной флоры (например, сальмонелл) или при развитии псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*.

Важно провести дифференциальную диагностику диареи. В том случае, если есть секреторная или антибиотик-ассоциированная диарея, исключен инфекционный характер болезни, псевдомембранозный колит или тифлит, в качестве лечебных мероприятий достаточно будет добиться подавления секреции в просвет кишечника, используя для этого ряд препаратов. Чаще всего применяют агонист опиоидных рецепторов лоперамид, который назначают в дозе 4 мг каждые 6 часов до прекращения жидкого стула. Осложнения — развитие пареза кишечника и динамическая кишечная непроходимость. Если монотерапия лоперамидом не эффективна, используется октреотид в стандартных дозировках (подкожно по 100 мкг три раза в сутки). Параллельно проводится заместительная инфузионная терапия, а при необходимости — парентеральное питание, показания и режимы которого стандартные.

При псевдомембранозном колите потенциальная опасность транслокации бактерий за пределы кишечной стенки значительно увеличивает риск развития бактериемии, в том числе ванкомицин-резистентными энтерококками. Крайне высок риск развития паралитической кишечной непроходимости, перфорации кишки, перитонита и сепсиса, особенно при несвоевременном начале соответствующей терапии. Препаратом выбора для лечения псевдомембранозного колита считается метронидазол (перорально по 250 мг каждые 6 часов или внутривенно по 500 мг каждые 8 часов). В качестве второй линии терапии используется ванкомицин, который также назначается перорально по 125–250 мг каждые 6 часов в течение 7–12 дней. Поскольку внутривенное введение ванкомицина не позволяет создать достаточно высокую концентрацию препарата в стенке кишечника, предпочтителен пероральный путь введения. В тяжелых случаях применяется сочетанное применение лекарств. Риск рецидива очень высок (от 10 до 30%). Для возобновления антибактериального лечения необходимо повторное исследование на токсин *Cl. difficile*. При развитии тяжелой кишечной недостаточности в комплексном лечении псевдомембранозного колита применяется парентеральное питание в стандартных дозировках с использованием обычных режимов. [20]

### Особенности питательной поддержки при лучевой терапии

Лучевая терапия часто сопровождается развитием белково-энергетической недостаточности (табл. 2). Около 90% больных, находящихся на облучении по поводу опухолей органов малого таза, теряют в весе, если не проводится дополнительное искусственное питание. При облучении в течение 6–8 недель больной

может лишиться свыше 10% от исходной МТ. При этом патофизиология недостаточности питания связана с поражением слизистой кишечника — так называемым постлучевым энтеритом. Также предрасполагающими факторами развития побочных эффектов радиотерапии являются предшествовавшее оперативное вмешательство на органах брюшной полости и малого таза, расстройства микроциркуляции (например, при диабете второго типа), сопутствующие гастроинтестинальные заболевания (болезнь Крона, дивертикулез) и воспалительные процессы.

Дополнительно облучение вызывает быструю экспотенциальную потерю чувствительности и вкуса. После 3–4 недель облучения из-за повреждения микроворсинок вкусовых клеток или сокращения их поверхности у больных нарушается вкусовая чувствительность, что усиливает анорексию. Восстановление вкусовой чувствительности занимает до 2–4 недель после окончания лучевого лечения. [21]

Лучевая терапия на органы брюшной полости и малого таза может осложняться развитием питательной недостаточности из-за недостаточного поступления пищи, развития хронического постлучевого энтерита, а также в результате синергичного влияния при комбинированном химиолучевом лечении, когда усиливается цитостатическое действие противоопухолевой терапии. Примеры подобного негативного суммарного воздействия приведены в табл. 3.

В этой ситуации необходимо оценить тяжесть нутритивной недостаточности и при необходимости назначить искусственное питание. Энтеральное питание приоритетно, проводить его предпочтительнее полуэлементными смесями в стандартных дозировках. При невозможности адекватного энтерального питания

Таблица 2

Нарушения питания, связанные с облучением

Область облучения	Ранние осложнения	Поздние осложнения
Голова и шея	Анорексия, дисфагия, ксеростомия, дисосмия, гипогевзия	Изъязвление слизистой, ксеростомия, обострение кариеса, остеолучевой некроз, тризм, гипогевзия
Грудная клетка	Дисфагия, эзофагит	Фиброз, стеноз пищевода, свищи
Живот и малый таз	Анорексия, тошнота, рвота, диарея, острый энтерит, колит	Изъязвление слизистой, мальабсорбция, диарея, хронический энтерит и колит

больной переводится на парентеральное питание в стандартных дозировках [22].

### Режимы питательной поддержки

Прямым показанием для назначения искусственного питания становятся три состояния: когда есть явные симптомы кахексии, когда парентеральное или энтеральное питание является единственно возможным способом доставки больному питательных веществ (в том случае, когда естественное энтеральное питание можно не принимать в расчет: калорийность менее 1500 ккал/сутки, объем жидкости менее 15 мл/кгМТ/сутки) и когда ожидается, что в дальнейшем питательная поддержка продлится несколько недель. В других случаях (периоперационное состояние, дополнительное питание и т.д.) необходимость в назначении питательной поддержки должна рассматриваться индивидуально.

Известно, что у онкологических больных часто повышается основной обмен веществ, что грозит развитием кумулятивного энергетического дефицита. Важно поддерживать энергетический баланс больного и, если нет возможности оценить его при помощи специальных устройств, для практических целей можно рассчитать энергетические потребности как равные 25–30 ккал/кг/сутки.

Если говорить о качественном составе искусственного питания, оно должно быть многокомпонентным и обязательно включать в состав жиры. У онкологических больных жиры утилизируются адекватно, после абсорбции скорость их окисления составляет 0,7–1,9 г/кг/сутки, а скорость окисления жировых эмульсий у истощенных больных при парентеральном питании составляет 1,3–1,6 г/кгМТ/сутки. Это дает приблизительно 6,3–17,0 ккал/

кгМТ/сутки, обеспечивая 60–78% энергетических потребностей человека со стандартным весом. [23]

Существует опасность передозировки жировых эмульсий, если объем последних превышает 2,6 г/кгМТ/сутки. Назначение жировых эмульсий в дозе 1 г/кгМТ/сутки считается безопасным. При этом введение большого количества  $\omega$ -6 жирных кислот (ЖК), содержащихся в соевом масле, может усиливать иммуносупрессию и стимулировать провоспалительные процессы. Альтернативой могут служить растворы, в которых концентрация  $\omega$ -6 ЖК снижена либо за счет добавления других масел (оливкового масла или рыбьего жира), либо за счет комбинации длинно- и среднецепочечных триглицеридов. Однако в последнем случае значительно снижается концентрация незаменимых ЖК (линолевой и  $\alpha$ -линоленовой). Если же раствор жировой эмульсии синтезирован на основе соевого и оливкового масла, в нем сохраняется необходимое количество эссенциальных ЖК. Кроме того, при уменьшении концентрации  $\omega$ -6 ЖК подавляется синтез провоспалительных тромбоксанов и простангландинов и отмечается супрессия активации генов, ответственных за воспалительные процессы.

Не стоит забывать о том, что при химио- и лучевой терапии значительно возрастает оксидативный стресс, сопровождающийся снижением концентрации антиоксидантов в сыворотке крови, и назначение парентерального питания на основе оливкового масла, богатого витамином Е, имеет потенциальную пользу, поскольку  $\alpha$ -токоферол положительно влияет на процессы пероксидации липидов. Помимо того, частичная замена глюкозы жирами в составе искусственного питания позволяет

Таблица 3

### Осложнения комбинированной химиолучевой терапии

- На фоне облучения гастроинтестинальная токсичность усиливается при назначении противоопухолевых антибиотиков (адриамицин, актиномицин D, блеомицин).
- Частота возникновения и тяжесть постлучевых эзофагитов возрастает при комбинации лучевой терапии и назначении актиномицина D, винбластина, гидроксимочевины, прокарбазина, комбинации цисплатина с циклофосфамидом, винкристином и актиномицином D.
- Актиномицин D, адриамицин, 5-фторурацил в сочетании с радиотерапией могут вызвать повреждение всех отделов желудочно-кишечного тракта.
- Актиномицин D и адриамицин вызывают так называемую «гесолл-реакцию», при которой возникает реактивация латентного воздействия облучения во время проведения лечения. Это сопровождается рецидивирующими мукозитами



ограничить риск развития гипергликемии и связанных с ней проблем, в том числе развития гипергидратации при рефидинг-синдроме.

Для обеспечения больного достаточным количеством белка его минимальная дозировка (согласно мнению экспертов) определяется как равная 1 г/кгМТ/сутки с целевыми значениями до 1,2–2,0 г/кгМТ/сутки. Необходимость введения больших доз аминокислоты глутамина до сих пор обсуждается и однозначных рекомендаций на сегодняшний день не существует.

Гидратация у онкологических больных должна проводиться с определенной осторожностью из-за опасности развития гиперволемии. Известно, что кахексия сопровождается увеличением объема внеклеточного и уменьшением объема внутриклеточного сектора жидкости, что опосредованно влияет на осморцепторы гипоталамуса, стимулируя выработку антидиуретического гормона. Это приводит к нарушению экскреции жидкости и ее задержке, в частности, из-за низкого коллоидно-осмотического давления на фоне гипопроteinемии. Подобное происходит, например, при упорной рвоте, возникающей при прогрессировании заболевания, при проведении противоопухолевом лечении или при назначении морфина. Назначение больших объемов жидкости, глюкозы или растворов натрия может резко увеличить количество внеклеточной жидкости и привести к увеличению пастозности, асцита и вызвать отек легких. Таким образом, общий объем жидкости и натрия не должен превышать 30 мл/кгМТ/сутки и 1 ммоль/кгМТ/сутки, соответственно [24].

### **Влияние питательной поддержки на рост опухоли**

Бытует мнение, что назначение искусственного питания, особенно глюкозы и аминокислот, способствует росту опухоли, ее митотической активности и увеличивает скорость метастазирования. В экспериментальных работах на животных моделях было показано, что возобновление питания после периода голодания приводило к непродолжительному росту опухоли в течение 24 часов. Однако увеличение числа клеток опухоли, находящихся в S-фазе клеточного цикла, измеренное на проточном цитометре, продолжалось только в течение

2 часов после начала парентерального питания с постепенной нормализацией кинетики роста опухоли в течение последующих 24–48 часов от начала парентерального питания. Это кратковременное влияние парентерального питания на опухолевую клетку отображает биологический ответ, который отличается от скорости метаболических реакций организма в целом. В любом случае результаты исследований на животных нельзя напрямую экстраполировать на человека, поскольку у животных опухоли растут очень быстро и достигают значительных размеров (до 20% от МТ), что в клинической практике встречается крайне редко. Кроме того, в эксперименте перевиваемая опухоль может удвоиться за несколько дней и убить животное в течение нескольких недель — состояние, которое также не встречается в клинической практике [25].

### **Современная концепция искусственного питания в онкологии**

Современный подход к питательной поддержке в онкологии построен на принципе адекватного обеспечения больного питательными веществами с использованием, в первую очередь, энтерального пути введения, а при отсутствии такой возможности — парентерального. При анорексии возможно назначение фармакологических стимуляторов аппетита, что поможет уменьшить потерю мышечной массы, снизить распад белка и несколько повысить его синтез. Поэтому использование анаболических или антикатаболических препаратов в комбинации с искусственным питанием вполне оправданно.

#### *Стимуляторы аппетита*

*Мегестрол ацетат* — синтетический женский половой гормон (прогестерон). Применяется для лечения метастатического рака молочной железы и рака тела матки. Выпускается в таблетках и в суспензии и применяется в дозах от 160 до 1600 мг в сутки (чаще 320–480 мг). При назначении препарата в дозе 600–800 мг/сутки в течение 1–2 недель почти у 70% больных отмечается улучшение аппетита. Мегестрол ацетат влияет на аппетит посредством даунрегуляции (медикаментозное снижение числа или чувствительности активных рецепторов),

в результате чего снижается синтез и выброс серотонина и провоспалительных цитокинов, повышается гипоталамическая концентрация нейропептида Y. Однако назначение препарата не влияет на выживаемость и качество жизни, возможно потому, что при его использовании МТ увеличивается не за счет тощей массы тела, а в основном за счет жировой ткани или накопления внеклеточной жидкости. Кроме того, возможно развитие побочных эффектов: тромбофлебита, отеков, импотенции, гипергликемии, кровянистых выделений из влагалища, а в случае внезапной отмены препарата — развитие гипoadренолового криза.

*Кортикостероиды* подавляют синтез и выброс простагландинов и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-б). Они обладают противорвотной активностью и на короткое время могут улучшить аппетит и уменьшить астению. Помимо этого, применение кортикостероидов позволяет улучшить самочувствие, работоспособность, однако продолжительное назначение этих лекарств (более нескольких недель) чревато развитием катаракты, слабости, явлений энцефалопатии, диабета, остеопороза и иммуносупрессии. Их антикахектическое действие исчезает через несколько недель, поэтому применение кортикостероидов оправданно у лежащих пациентов и у больных, чья предположительная продолжительность жизни не превышает восьми недель. Вид, дозировка и путь введения выбираются индивидуально. В основном используются низкие дозы, в пересчете на преднизолон — менее 1 мг/кгМТ/сутки.

*Ципрогептадин* блокирует Н1-рецепторы, обладает антихолинергической активностью и является антагонистом серотонина, уменьшая спазмогенные и другие его эффекты. На сегодняшний день ципрогептадин рекомендуется только при карциноиде, поскольку доказано, что использование препарата у этих больных уменьшает диарею и способствует прибавлению МТ. Назначают внутрь взрослым по 4 мг (1 таблетка) 3–4 раза в день. Суточные дозы не должны превышать 32 мг. При применении препарата возможно появление сонливости, сухости во рту, в редких случаях — беспокойства, атаксии, головокружения, тошноты, кожной сыпи. Во время лечения нельзя употреблять спиртные напитки.

*Дронабинол* — препарат на основе активного компонента марихуаны дельта-9-тетрагидроканнабинола. Препараты, содержащие синтетический дронабинол, используются в США, Канаде и Западной Европе для купирования побочных эффектов химиотерапии и для борьбы с синдромом анорексии/кахексии. Препарат подавляет продукцию цитокинов, тем самым улучшая аппетит и настроение у большинства больных (около 75%). Аппетит повышается при назначении 2,5 мг трижды в день через час после еды. Однако побочные эффекты, в первую очередь психоневрологические, очень выражены, нередко возникает тошнота, рвота, сердцебиение, приступы стенокардии. В России запрещены производство, продажа, импорт и хранение тетрагидроканнабинола (включая его синтетические лекарственные формы), а само вещество включено в Список № 1.

*Разветвленные аминокислоты* могут медленно снижать поступление триптофана (предшественника серотонина) через гемато-энцефалический барьер в клетки головного мозга, конкурируя с другими транспортными системами. В одном из рандомизированных исследований было показано, что назначение разветвленных аминокислот в течение года в дозе 11 г/сутки больным, перенесшим химиоэмболизацию по поводу гепатоцеллюлярного рака, позволило снизить летальность, добиться более высокой концентрации альбумина и лучшего качества жизни по сравнению с больными контрольной группы.

*Грелин* — это гормон, который синтезируется слизистой оболочкой желудка и гипоталамусом, относится к пептидной группе и стимулирует потребление пищи через активацию нейронов аркуатного ядра гипоталамуса. Клинические испытания показали, что парентеральное применение грелина приводит к улучшению аппетита и качества жизни больных, причем этот эффект сохранялся и после отмены препарата.

*Гормон роста* также рассматривается в качестве лечебного препарата при синдроме анорексии/кахексии, хотя при его применении существует опасность возможной стимуляции роста опухоли. Тем не менее, экспериментальные исследования не показали опухолевого роста при его использовании. При этом

зафиксировано повышение уровня синтеза белка и его обмена в мышцах.

*Рыбий жир* богат  $\omega$ -3 полиненасыщенными ЖК, в том числе эйкозопантеновой и докозогексаеновой, которые в результате биологической трансформации превращаются в эйкозаноиды, изменяющие продукцию медиаторов воспаления, в том числе цитокинов. Супрессия продукции цитокинов происходит в результате ингибирования циклооксигеназы и подавления синтеза лейкотриенов и простагландинов. В экспериментальных исследованиях эйкозопантеновая кислота позволяет сохранить тощую массу тела, редуцируя распад белка и не влияя при этом на его синтез. Тем не менее в клинической практике эффективность рыбьего жира при синдроме анорексии-кахексии пока не доказана.

Также для борьбы с анорексией и кахексией применяются *антиоксиданты* (витамин Е 400 мг/день, витамин С 500 мг/день, витамин А 30000 Ед/день), препараты АТФ, кларитромицин и другие, однако их эффективность также под вопросом [26–29].

Таким образом, проблема адекватного искусственного питания в онкологии не сводится к простому назначению нутриентов в достаточном количестве. К сожалению, на сегодняшний день эта клиническая задача не имеет простого решения, потому что сама болезнь отличается многообразием форм и требует агрессивных методов лечения, вызывающих тяжелые осложнения. Именно поэтому искусственное питание следует рассматривать как необходимый компонент сопроводительной терапии, позволяющий продолжать адекватную противоопухолевую терапию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Arends J., Bodoky G, Bozzetti F., et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2006; 25(2), 245–259.
2. August D.A., Huhmann M.B., American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN* 2009; 33(5): 472–507.
3. Argiles J.M. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (Suppl 2): S39–50. *JPEN* 2009; 33(5):472–507.
4. Heyland D.K., Montalvo M., MacDonald S., et al. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a metaanalysis. *Can J Surg* 2001; 44:102–11.
5. Bozzetti F. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in cancer. *Eur J Cl Nut and Met* 2009; 1–5.
6. Schuijt T.J., van der Poll, Wiersinga W.J. Gut Microbiome and Host Defense Interactions during Critical Illness. In: The series «Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine», 2012, Edited by Vincent J-L. — Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2012. 845:29–42.
7. Bassetti M., Pesori D., Rigni E. Update on Clostridium difficile. In: The series «Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine», 2013, Edited by Vincent J-L. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2013. 904:51–62.
8. Torosian M.H. Perioperative nutrition support for patients undergoing gastrointestinal surgery: critical analysis and recommendations. *World J Surg* 1999; 23:565–9.
9. Мальков О.А. Нарушения метаболизма и их коррекция при колоректальном раке и сопутствующем сахарном диабете 2 типа. Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
10. Bozzetti F., Gianotti L., Braga M. et al. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: The joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Cl. Nutr.*(2007) 26, 698–709.
11. Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S. et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820–831.
12. Салтанов А.И., Лейдерман И.Н., Снеговой А.В. Искусственное питание в поддерживающей терапии онкологических больных. В кн.: М.: Медицинское информационное агентство, 2012.
13. Schmid I., Schmitt M., Streiter M., Meilbeck R., et al. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. *Eur J of Cancer*; 2006: 42(2). P. 205–211.
14. Салтанов А.И., Обухова О.А., Снеговой А.В. особенности нутритивной поддержки в онкологии. В кн.: Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство/ под ред. Хубутя М.Ш., Поповой Т.С., Салтанова А.И. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. С. 571–90.
15. Fliedner M., Baguet B., Blankart J., et al. Palifermin for patients with haematological malignancies: Shifting nursing practice from symptom relief to prevention of oral mucositis. *Eur Journal of Oncology Nursing* 2007; 11, 19–26.

16. *Harris D.J., Eilers J.G. Mucositis.* In: Eaton LH, Tipton JM, eds. Putting evidence into practice — improving oncology patient outcomes. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 2009: pp. 193–213.
17. *Rosen L.S., Abdi E., Davis I.D., et al.* Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5194–200.
18. *Vadhan-Raj S., Trent J., Patel S., et al.* Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 358–367.
19. *Henke M., Alfonsi M., Foa P., et al.* Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2815–20.
20. *Roghamann M.C., McCarter R.J.Jr, Brewric J., et al.* *Clin. Infect. Dis.* 1997. Vol. 25. 1056.
21. *Крейнина Ю.М., Тутова В.А.* Современная сопроводительная терапия в практике радиогинеколога // Онкогинекология. 2012. № 2. С. 23–31.
22. *Bozzetti F.* Home parenteral nutrition in radiation enteropathy. In: Bozzetti F, Staun M, Van Gossum A, editors. Home parenteral nutrition. CAB International Publ; 2006. P. 95–102.
23. *Bozzetti F., Arends J., Lundholm K., et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Cl. Nutr.* 28 (2009) 445–454.
24. *Bozzetti F.* Effects of artificial nutrition on the nutritional status of cancer patients. *JPEN* 1989; 13: 406–20.
25. *Bozzetti F., Mori V.* Nutritional support and tumor growth in humans: a narrative review of the literature. *Clin Nutr* 2009; 28(3): 226–30.
26. *Gordon J.N., Green S.R., Goggin P.M.* Cancer cachexia. *QJM*, 2005; 98: 779–88.
27. *Barber M.D.* The Pathophysiology and Treatment of Cancer Cachexia. *Nutr Clin Pract*, 2002; 17: 203–209.
28. *Laviano A., Meguid M.M., Rossi-Fanelli F.* Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4(11): 686–94.
29. *Pytluk R., Benes P., Patorkovar M., et al.* Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(12):953–61.