

**Is nutritional support necessary for patients with cancer?**

O.A. Obukhova

**SUMMARY**

Cancer cachexia is a multifactorial paraneoplastic syndrome characterized by anorexia, body weight loss, loss of adipose tissue and skeletal muscle. Malnutrition significantly impairs quality of life and response to anti-neoplastic therapies.

The aim of nutritional support should be the prevention or reversal of malnutrition. The present review will focus on the nutritional support in cancer patients.

**Keywords:**

artificial nutrition, nutritional support, mucositis, haematological malignancies, surgical oncology, non-surgical oncology.

N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: [olga\\_obukhova68@mail.ru](mailto:olga_obukhova68@mail.ru)

Принято в печать: 4 декабря 2009 г.

## Необходима ли питательная поддержка больным с онкологическими заболеваниями?

O.A. Обухова

**РЕФЕРАТ**

Синдром анорексии-кахексии представляет собой паранеопластический симптомокомплекс, характеризующийся потерей аппетита, снижением массы тела, уменьшением массы 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. Представленный обзор литературы фокусируется на питательной поддержке онкологических больных.

**Ключевые слова**

искусственное питание, питательная поддержка, мукозит, опухоли кровотока, онкохирургия, нехирургическая онкология.

**ВВЕДЕНИЕ**

Оценка нарушений питательного статуса больного с онкологическим заболеванием преследует определенную цель — предупредить возникновение осложнений, связанных с недостаточностью питания. К сожалению, эта цель достижима лишь отчасти, т.к. синдром анорексии-кахексии не является простым синонимом плохого аппетита или питания, а возникает в результате сложных паранеопластических процессов.

Как известно, синдром анорексии-кахексии сопровождается снижением массы тела (МТ), стойким отсутствием аппетита, быстрым насыщением, извращением вкуса, выраженной слабостью и депрессией. В той или иной степени этот синдром встречается при любой локализации опухоли. Особенно заметны его проявления при поражении ЖКТ, когда в просвете ЖКТ имеется препятствие и нарушаются процессы пищеварения.<sup>1</sup>

Прямой связи между объемом опухоли и потерей аппетита и МТ нет. Опухоль, объем которой не превышает 0,01 % общей МТ больного, может вызывать тяжелую потерю МТ, например, тяжелая кахексия при раке легкого не является прямым результатом нарушен-

ного питания или нарушенного всасывания пищи.<sup>2</sup>

Большинство клиницистов согласны, что истощение является фактором риска различных осложнений противоопухолевого лечения и увеличения смертности, однако питательные режимы онкологических больных оставляют желать лучшего. Среди множества доводов, оправдывающих осторожное использование искусственного питания, основные следующие: недостаточная конкретность практических советов при их большом разнообразии; недостаток доказательных исследований, основанных на большом количестве клинического материала; неоднозначность рекомендаций по проведению питательной поддержки. Подобные претензии можно перечислять и дальше. Это приводит к тому, что в повседневной онкологической практике роль питательной поддержки (ПП) сведена к минимуму, 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, повышая стоимость лечения и ухудшая качество жизни.

ни, и своевременная оценка состояния питания, проведенная клиницистом, должна быть одним из стандартных методов обследования онкологического больного.

### ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ

На сегодняшний день природа синдрома анорексии-кахексии до конца неясна. Тем не менее обнаружено, что в результате специфического воздействия опухоли повышается секреция провоспалительных цитокинов, инициирующих развитие системного воспалительного ответа,<sup>3</sup> который становится персистирующим и характеризуется повышенной продукцией фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), а также индукцией ответа острой фазы. И если при наличии инфекционного поражения выброс цитокинов позволяет активировать иммунную систему и ускорить выздоровление, то у больного с онкологическим заболеванием развивается состояние, подобное хроническому воспалению. Как показано в экспериментальных работах, при назначении животным цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ ) появляются симптомы анорексии и истощения,<sup>4,5</sup> уменьшается объем скелетной мускулатуры при относительной сохранности массы внутренних органов.<sup>6</sup> Такие существенные перемены являются отражением комплексной перестройки метаболических процессов и в скелетной мускулатуре, и в печени каждого больного. При этом скорость синтеза белка в скелетных мышцах замедляется, в то время как распад белка усиливается или остается неизменным, а в печени ускоряется синтез белков острой фазы.<sup>7</sup>

Отсутствие аппетита, отмечаемое у большинства онкологических больных, возникает на фоне дисбаланса между гормонами, ответственными за чувство голода и насыщения.<sup>8</sup> Известно, что в гипоталамусе синтезируется нейропептид-У, который является мощным стимулятором аппетита, а также кортикотропин-рилизинг фактор, обладающий противоположным свойством. Основными периферическими регуляторами потребления пищи выступают такие гормоны, как грелин, стимулирующий аппетит, и лептин, подавляющий его. В исследованиях последних лет было обнаружено, что цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) нарушают механизм обратной связи лептина и грелина, а также способствуют центральной стимуляции синтеза анорексигенных пептидов и подавлению секреции нейропептида-У, вызывая быстрое чувство насыщения.<sup>9-11</sup>

Кроме того, показано, что увеличенная продукция медиаторов воспаления (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) приводит к росту уровня кортизола, повышенной экспрессии миостатина и развитию резистентности к инсулину, что еще больше усиливает катаболизм.<sup>12,13</sup>

Опухоль продуцирует специфические факторы, такие как протеолиз-индуцирующий фактор и липид-мобилизующий фактор, которые ускоряют распад белка и способствуют мобилизации жира из депо. В экспериментальных и клинических работах последних лет показана корреляция этих факторов с величиной потери МТ у животных и людей.<sup>14,15</sup>

Известно, что онкологические больные могут терять МТ даже при нормальном питании. Возможно, причиной этого феномена является повышение потребности в энергии в сочетании с низким потреблением пищи. Однако на практике измеряемые энергетические потребности такого больного могут быть как повышенными, так нормальными или пониженными. Возможно, причина такой вариабельности заключается в различном гистологическом строении опухоли, стадии и распространенности болезни. Так, например, при раке поджелудочной железы и легких потребности в энергии возрастают, а при раке пищевода и желудка, наоборот, уменьшаются.<sup>16,17</sup>

Противоопухолевое лечение (хирургическое, химиотерапевтическое и лучевое) способствует появлению новых сим-

птомов, влияющих на состояние питательного статуса. Их влияние зависит от вида лечения и индивидуальной переносимости.<sup>18</sup>

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

### ОСОБЕННОСТИ ИСКУССТВЕННОГО ПИТАНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

Больные, поступающие на плановое оперативное вмешательство, в большинстве случаев рассматриваются как соматически компенсированные. К примеру, у больных раком пищевода при дисфагии III–IV степени существенное изменение белковых фракций сыворотки крови (общего белка и альбумина) отмечается только на поздних стадиях болезни.

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 послеоперационный период.

Потери азота в ранний послеоперационный период очень высоки. Например, при операциях по поводу рака пищевода, по нашим данным, в сутки теряется около 25 г азота, при операциях по поводу новообразований толстой кишки — порядка 17 г/сут.<sup>19</sup> Связано это с тем, что для осуществления анаболических процессов в ране, поддержания синтезирующей функции печени, 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.<sup>20</sup> Все это ведет к тому, что в ранний послеоперационный период отмечается резкое снижение концентрации белковых фракций крови. По нашим данным, при оперативных вмешательствах по поводу рака пищевода и кардиоэзофагеального рака при неосложненном течении послеоперационного периода на 2–3-и сутки после операции общий белок падает до 42 г/л, альбумин — до 25 г/л.

В настоящее время применение адекватной ПП рассматривается как обязательный компонент комплексной терапии в хирургической онкологии. Обоснованием этому служат результаты нескольких метаанализов проспективных рандомизированных исследований, опубликованные в течение последних лет. На большом количестве наблюдений показано, что адекватное искусственное питание в послеоперационный период достоверно снижает количество инфекционных осложнений, уменьшает длительность пребывания в стационаре, снижает себестоимость лечения.<sup>21-23</sup>

Большое внимание уделяется исследованию эффективности ПП у истощенных больных. К этой категории относятся пациенты, потерявшие более 10% от исходной МТ за последние полгода, индекс массы тела (ИМТ) — отношение МТ (в кг) к росту (в м<sup>2</sup>) — которых менее 18,5, а концентрация альбумина менее 30 г/л.

В 2005 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования, проведенного во Франции, в которое было включено более 1000 больных, страдающих раком толстой кишки. Исследователи обнаружили, что на повышение ле-

тальности достоверно влияет потеря более 10% от привычной МТ в предоперационный период и гипоальбуминемия — в послеоперационный.<sup>24</sup>

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований, проведенные у пациентов с потерей МТ > 10% от привычной, показали, что назначение таким больным в периоперационный период искусственного питания (в течение 7 сут до и 7 сут после операции) достоверно снижает количество осложнений и смертность.<sup>25-28</sup>

На фоне возникающих в отдаленный послеоперационный период пострезекционных синдромов характер и адекватность питания заметно меняются. Например, после резекции пищевода возникает парез желудка (как результат ваготомии), а также мальабсорбция жиров. После резекции желудка или гастрэктомии нарушается утилизация жиров, белков, кальция, витаминов, возникает демпинг-синдром, анемия. Удаление тонкой или толстой кишки приводит к нарушению всасывания воды и электролитов, макро- и микронутриентов, появлению тяжелой диареи. Принципы ПП при развитии пострезекционных синдромов предполагают в первую очередь использование дополнительного перорального питания специальными смесями, а при отсутствии эффекта — назначение парентерального питания.<sup>20</sup>

#### ОСОБЕННОСТИ ПИТАТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ НЕХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Результаты многочисленных исследований доказывают, что состояние питания является важным прогностическим фактором при противоопухолевой терапии. У истощенных больных чаще возникают побочные эффекты, они плохо отвечают на химиотерапию, долго находятся на стационарном лечении, в этой группе пациентов отмечается низкая выживаемость.

Рассматривая необходимость назначения ПП пациентам, получающим нехирургическое противоопухолевое лечение, следует помнить, что методом выбора является энтеральное питание (ЭП). При этом считается, что рутинное назначение искусственного питания на фоне химиотерапии не показано, т.к. оно не влияет ни на эффективность основного лечения, ни на уменьшение проявлений его токсичности.<sup>29,30</sup>

Еще в 1994 г. были опубликованы результаты масштабного исследования, в ходе которого анализировалась эффективность применения ЭП на фоне химиотерапии. В исследование были включены пациенты с различной патологией и разнообразными режимами противоопухолевого лечения и ПП. Авторами было показано, что при умеренной степени нарушения питательного статуса или при его сохранности назначение ЭП не оказывает достоверного влияния ни на выживаемость, ни на снижение проявлений токсичности полихимиотерапии (ПХТ).<sup>31</sup> Недавний метаанализ 4 контролируемых рандомизированных исследований также показал, что по сравнению с рутинным ведением дополнительное применение зондового ЭП на фоне проведения химио- или лучевой терапии не оказывало заметного влияния на выживаемость больных. Исследователи считают безопасным и полезным назначением дополнительно к естественной диете смесей для перорального питания. Показанием же для зондового питания (например, через пункционную гастростому) служит вероятность развития на фоне противоопухолевой терапии мукозитов, особенно эзофагита.<sup>30</sup>

На сегодняшний день, согласно рекомендациям Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), рутинное назначение парентерального питания во время проведения химиотерапии или облучения не показано. Тем не менее, если пациент истощен или предполагается, что в течение недели он будет голодать, а проведе-

ние ЭП невозможно, парентеральное питание становится необходимым.<sup>29</sup>

Исследования, посвященные изучению эффективности ПП на фоне химиотерапии и облучения, показали, что назначение парентерального питания пациентам с нормальным питательным статусом и адекватным прохождением пищи по пищеводу нецелесообразно, поскольку не влияет на число инфекционных осложнений, выживаемость и тяжесть осложнений противоопухолевого лечения.<sup>32</sup>

Нет исследований, сообщающих об удачной профилактике побочных эффектов лучевой или химиотерапии при использовании парентерального питания. Тем не менее при появлении тяжелых мукозитов или возникновении тяжелого постлучевого энтерита применение парентерального питания оправдано, причем на фоне гастроинтестинальной токсичности переносимость и эффективность краткосрочного парентерального питания выше, чем энтерального.<sup>33-35</sup>

Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что при нехирургическом лечении онкологических больных превентивное использование ПП нецелесообразно. Однако при выраженном истощении, развитии гастроинтестинальной токсичности или постлучевых поражениях ЖКТ назначение искусственного питания обосновано. Предпочтительным является энтеральный путь введения нутриентов, а при его невозможности или перспективе голодания в течение недели и более показано парентеральное питание.

#### ОСОБЕННОСТИ ПИТАТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Насколько необходима питательная поддержка в онкогематологии?

Безусловно, если ЖКТ не поражен, проявления белково-энергетической недостаточности (БЭН) минимальны. Тем не менее паранеопластические процессы универсальны, и у больных, получающих лечение по поводу гемобластозов, имеются те или иные признаки БЭН. Так, эпидемиологическое исследование, проведенное во Франции в 2006 г. и охватившее 2068 человек, показало, что около половины больных (39% обследованных), получавших противоопухолевое лечение по поводу гемобластозов, имели нарушение питательного статуса.<sup>36</sup>

Мы провели скрининговое обследование больных, поступивших на лечение в отделение химиотерапии гемобластозов НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, перед противоопухолевой химиотерапией. В исследование был включен 31 пациент (19 мужчин, 12 женщин) в возрасте от 15 до 70 лет. Лимфомой страдали 87,1% обследованных больных, острым лейкозом — 12,9%. Все больные находились на естественном питании. В ходе исследования изучали баланс азота, энергетический баланс, антропометрические показатели: динамика МТ, ИМТ, электролитный и липидный статус. Было обнаружено, что потеря МТ за предшествующие полгода не превышала 10% от привычной. Умеренная анорексия отмечена у 36% больных, у 26% — дефицит МТ (ИМТ < 20), у 16% — ожирение I степени (ИМТ > 30). Баланс азота был умеренно отрицательным и составил  $4,4 \pm 1,3$  г/сут (допустимые значения  $\pm 3$  г/сут). Концентрация альбумина и общего белка в сыворотке крови была в пределах нормы, хотя потребление белка в естественном рационе было умеренно снижено до  $0,89 \pm 0,23$  г/кг (адекватное потребление —  $1-1,2$  г/кг/сут) при достаточном энергетическом обеспечении (около 168 ккал на 1 г азота).

Таким образом, у большинства обследованных больных выявлены признаки умеренной БЭН и нарушения утилизации питательных субстратов.

Во время проведения цитостатической терапии проявления БЭН усиливаются, ухудшая непосредственный прогноз лечения, психическое и физическое состояние больных.<sup>37,38</sup> Обусловлено это, с одной стороны, диспептическими явлениями, с другой — извращением вкусового восприятия.<sup>39</sup> Исчезновение вкусовой чувствительности (агевзия), появление извращенного вкуса (дисгевзия), анорексия часто сопровождают проведение ПХТ, совпадая по времени с развитием мукозитов различной степени тяжести.<sup>40,41</sup>

По нашим данным, при проведении стандартных протоколов ПХТ происходит дальнейшая перестройка метаболических процессов в сторону преобладания катаболизма над анаболизмом. Начиная с 7–8-х суток химиотерапии при неосложненном течении отмечается значимое увеличение потерь азота (до  $17,7 \pm 4,6$  г/сут) с последующим восстановлением анаболических процессов только к 21–28-м суткам.

На фоне применения антинеопластических лекарственных препаратов возникают мукозиты, борьба с которыми значительно повышает стоимость противоопухолевого лечения. Возникновение язвенных дефектов слизистой оболочки ЖКТ на всем его протяжении сопровождается болевым синдромом, ограничением в потреблении пищи и, что особенно важно, приводит к нарушению барьерной функции кишки и дислокации микроорганизмов за пределы ЖКТ, обуславливая инфекционные осложнения.<sup>42</sup>

На частоту развития мукозитов влияет множество факторов, в т.ч. пол, возраст, состояние ротовой полости, схема химиотерапии, назначение кортикостероидов. Поражение слизистой оболочки ЖКТ отмечается в среднем у 40% пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Приблизительно у 50% больных это приводит к необходимости редукции дозы химиопрепаратов, назначению анальгетиков, парентерального питания и, как следствие, увеличению сроков лечения.<sup>43,44</sup>

Наиболее часто мукозиты развиваются на фоне применения антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат), ингибиторов топоизомеразы II (этопозид, иринотекан), аналогов пиримидинов (цитарабин), аналогов пуринов (6-меркаптопурин, 6-тиогуанин), высоких доз алкилирующих агентов (бусульфид, циклофосфамид), а также на фоне введения антрациклинов (идарубицин, доксорубицин).<sup>45</sup> При назначении комбинации этих препаратов риск поражения слизистой оболочки ЖКТ значительно возрастает. Например, при использовании стандартного режима химиотерапии СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) при неходжкинских лимфомах частота развития стоматита, по разным данным, составляет от 2 до 10%, а при лечении лимфомы Ходжкина на фоне стандартного режима химиотерапии (ABVD — доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) — 3–8%.<sup>46–48</sup>

Основным симптомом поражения ЖКТ является дисфагия разной степени выраженности, которая сопровождается болевым синдромом различной интенсивности и разнообразными диспептическими явлениями: тошнотой, рвотой, гиперсаливацией, метеоризмом, диареей (с 3–5-х суток проведения химиотерапии). Ограничивая себя в еде, особенно в приеме твердой пищи, больные провоцируют развитие БЭН, что уменьшает возможности специфической терапии. Назначение ПП на этом этапе лечения достаточно обосновано. Чаще всего на фоне химиотерапии возникают мукозиты I–III степени выраженности, не требующие проведения полного 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 стоматитом IV степени. Было обнаружено, что назначение парентерального питания позволяет сохранить МТ больного, при этом никак не влияя на восстановление лейкоцитов периферической крови, длительность госпитализации, число инфекционных осложне-

ний, продолжительность антибактериальной терапии и сроки проведения следующего курса лечения.<sup>49</sup>

Наиболее приемлемым видом ПП в этих случаях является жидкое дополнительное пероральное питание, позволяющее использовать естественный путь поступления нутриентов. Показано, например, что при сохранном питательном статусе средняя продолжительность пребывания больных в стационаре значительно меньше по сравнению с пациентами, имеющими симптомы БЭН.<sup>50</sup> Однако однозначно говорить о положительном влиянии дополнительного перорального питания специальными питательными смесями нельзя. Публикаций, посвященных этой проблеме, очень мало и результаты исследований крайне противоречивы.

С точки зрения развития тяжелых осложнений терапия, поражающая нижние отделы ЖКТ, гораздо опаснее вызывающей лишь стоматиты, поскольку она сопровождается не только алиментарной недостаточностью, но и развитием тяжелых поражений слизистой оболочки ЖКТ, вплоть до некротического энтероколита.<sup>51,52</sup> Частота возникновения этих осложнений различна. Например, у пациентов, получающих лечение по поводу острого миелоидного лейкоза, на фоне стандартных протоколов химиотерапии (с антрациклинами) частота развития гастроэнтеритов колеблется от 10 до 50%.<sup>43</sup>

Постановка назогастрального/назоюнонального зонда или имплантация гастро-/еюностомы для проведения энтерального питания в этой ситуации либо очень затруднительна, либо невозможна. При развитии тяжелых энтероколитов оправдано назначение парентерального питания, проведение которого является более безопасным и позволяет восполнить потребности больного в жидкости, электролитах и макронутриентах (белки, жиры и углеводы).<sup>53</sup>

Иллюстрацией могут служить данные исследования, в котором изучалось влияние полного парентерального питания на отдаленные результаты лечения у больных, получавших циторедуктивную терапию с последующей трансплантацией костного мозга. В исследование было включено 137 пациентов старше 1 года. Одна группа больных получала полное парентеральное питание за неделю до начала и далее на протяжении всего курса лечения. Вторая группа больных получала раствор декстрозы с электролитами, витаминами и микроэлементами до начала лечения, а парентеральное питание назначалось в процессе лечения при развитии гастроэнтерита. Таким образом, в группе, длительно получавшей полное парентеральное питание, общая калорийность и поступление белка были значительно выше, чем в контрольной группе пациентов.

Непосредственные результаты лечения (приживление трансплантата, сроки госпитализации, число бактериемий) в группах сравнения не различались. Однако, наблюдая за этими больными в течение 2 лет, исследователи обнаружили следующее. В группе, получавшей парентеральное питание, были выше общая выживаемость, безрецидивный период и безрецидивная выживаемость. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что назначение парентерального питания во время проведения трансплантации костного мозга положительно влияет на отдаленные результаты лечения.<sup>54</sup>

На сегодняшний день точных рекомендаций относительно назначения ПП в онкогематологии нет. В западных рекомендациях предлагается начинать искусственное питание при появлении признаков недостаточности питания (быстрая предшествующая потеря МТ, ИМТ < 18,5, альбумин < 30 г/л), при прогнозировании неадекватного поступления нутриентов в течение длительного времени (от 7 до 14 дней) или при сокращении естественного поступления пищи на 50%.<sup>55</sup>

Оценка преимуществ выбора парентерального или энтерального питания затруднительна, т.к. исследования, посвященные этой теме, выполнены на малых группах пациентов,

а критерии сравнения весьма разнородны. Тем не менее, если нет противопоказаний для ЭП, нужно использовать этот вид питательной поддержки, применяя стандартные или специализированные смеси для питания и диету с исключением продуктов, содержащих дрожжи, а также сырые или термически не обработанные блюда.<sup>56</sup>

В исследованиях последних лет, посвященных применению искусственного питания, активно изучается роль глутамина (условно заменимой аминокислоты) в комплексной терапии осложнений противоопухолевой цитостатической химиотерапии.

Глутамин — это условно заменимая аминокислота, активно участвующая в обмене веществ и играющая важную роль в обеспечении пластическим и энергетическим материалом. При развитии катаболического состояния образуется относительный дефицит глутамина, коррелирующий с тяжестью заболевания и увеличением смертности.

Глутамин — универсальный источник азота и энергетических субстратов для быстро пролиферирующих клеток: эпителия кишечника, лимфоцитов, ретикулоцитов, макрофагов, гепатоцитов, клеток экзо- и эндокринного аппарата поджелудочной железы и т.д. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о безусловной необходимости глутамина для адекватного функционирования иммунной системы, ЖКТ и скелетной мускулатуры.<sup>57</sup>

В последние годы глутамин стал использоваться в онкогематологии как один из компонентов парентерального питания. В недавних работах сообщается, что назначение глутамина способствует улучшению баланса азота и функции иммунной системы, снижает риск инфекционных осложнений и тяжесть поражений слизистой оболочки ЖКТ, уменьшает длительность стационарного лечения и летальность.<sup>58,59</sup>

Иллюстрацией вышесказанному служит исследование N. Piccirillo и соавт., в котором изучалась способность глутамина модулировать иммунитет и стимулировать репродукцию клеток ЖКТ. В исследование было включено 27 пациентов после проведения высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеточных элементов. Все больные, начиная со 2-х суток после трансплантации и далее в течение 14 дней, находились на полном парентеральном питании. Одна группа (15 пациентов) дополнительно получала глутамин в дозе 20 г/сут, вторая группа (10 пациентов) — в дозе 13,5 г/сут. Больным третьей группы (22 пациента) глутамин не назначался. При анализе полученных данных исследователи обнаружили, что в группе, получавшей в сутки 20 г глутамина, общее число лимфоцитов стало выше —  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  на 16–17-й день лечения, в группе, получавшей 13,5 г глутамина, — на 18-й день, а в группе стандартного парентерального питания — только на 29-й день.

Анализ субпопуляций лимфоцитов показал, что у больных, получавших глутамин, отмечались увеличение популяции клеток CD3+ и CD4+ и нормализация количества клеток CD16+ и CD56+. Кроме того, в «глутаминовых» группах тяжесть и продолжительность мукозитов, которая оценивалась по совокупности симптомов, была значительно меньше, чем в контрольной группе.<sup>60</sup>

В другом рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании взрослым больным, получавшим миелосупрессивную химиотерапию, назначали глутаминообогащенное парентеральное питание, содержащее 20 г глутамина в сутки. Сравнивая результаты лечения, исследователи обнаружили, что медиана продолжительности нейтропении в «глутаминовой» группе составила 18 дней (от 9 до 29 дней) против 22,5 дня (от 13 до 48 дней) в контрольной группе.

Используя многофакторный статистический анализ, исследователи обнаружили, что у больных, получивших высоко-

дозную ПХТ с цитарабином, назначение глутамина достоверно сокращало сроки восстановления нейтрофилов.<sup>61</sup>

Конечно, глутамин вовсе не является панацеей. Напротив, существуют работы, оспаривающие значимость глутамина в комплексной сопроводительной терапии. Так, например, в исследовании R. Pytlík и соавт. (21 больной — «глутаминовая» группа, 19 больных — контрольная группа) показано, что дополнительное назначение 30 г глутамина в сутки на 2-й день и далее в течение 2 нед. после аутологичной трансплантации способствовало более раннему прекращению диарей, не влияя на тяжесть стоматитов, развитие раннего рецидива заболевания и смертность.<sup>62</sup>

Как видим, результаты исследований неоднозначны. Возможно, это объясняется малым числом наблюдений (в каждом исследовании включено не более 50 человек), неоднородностью нозологии и различными критериями эффективности.

Следует сказать, что эффективность глутамина признана европейскими и американскими специалистами по искусственному питанию. В рекомендациях и европейской, и американской ассоциации парентерального и энтерального питания считается целесообразным парентеральное назначение глутамина онкогематологическим больным в составе комплексного парентерального питания в дозе от 0,3 до 0,6 г/кг/сут.<sup>29</sup>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БЭН — универсальный ответ на развитие злокачественного новообразования. Ее проявления имеются практически у 50% онкологических больных и особенно заметны при поражениях органов ЖКТ и легких и не так очевидны, например, при опухолях молочной железы или в онкогематологии. В любом случае питательный статус онкологического больного является важным прогностическим фактором при проведении противоопухолевого лечения. Считается доказанным, что при нарушенном питательном статусе отмечается высокий уровень токсичности на фоне химиотерапии или облучения, удлиняется срок госпитализации и повышается стоимость лечения, снижается работоспособность и ухудшается качество жизни. Оценка питательного статуса необходима в комплексном обследовании каждого онкологического больного. В рекомендациях американской ассоциации парентерального и энтерального питания нарушение питательного статуса определяется как неконтролируемая потеря МТ более 10% от привычной в течение 6 мес. или потеря более 5% от привычной МТ за последний месяц. В рекомендациях ESPEN предлагается проводить постоянный скрининг питательного статуса онкологических больных. Нарушения питания считаются тяжелыми, если потеря МТ в течение полугода составляет 10–15% от привычной, ИМТ < 18,5, а концентрация альбумина менее 30 г/л.

Питательные потребности онкологического больного принято рассчитывать как 20–25 ккал/кг/сут для лежачих больных и 25–30 ккал/кг/сут — для амбулаторных.<sup>63</sup> Потребности в белке считаются равными 1–1,2 г/кг МТ в сутки.<sup>29,64</sup>

Однако оценка состояния питания не должна быть ограничена простым делением пациентов на истощенных и неистощенных. Главным образом, скрининг питательного статуса необходим в повседневной практике для принятия взвешенного решения о целесообразности назначения искусственного питания, сроках и режимах его проведения. Именно это поможет в достижении основной клинической цели — улучшения результатов лечения онкологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bozzetti F. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in cancer. Eur. J. Cl. Nut. Met. 2009; 1–5.

2. *Argiles J.M.* Cancer-associated malnutrition. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2005; 9(Suppl. 2): S39–50.
3. *Deans D.A., Wigmore S.J., Gilmour H.* et al. Elevated tumour interleukin-1beta is associated with systemic inflammation: a marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer. *Br. J. Cancer* 2006; 95: 1568–75.
4. *Langstein H.N., Doherty G.M., Fraker D.L.* et al. The roles of gamma-interferon and tumor necrosis factor alpha in an experimental rat model of cancer cachexia. *Cancer Res.* 1991; 51: 2302–6.
5. *Strassmann G., Fong M., Kenney J.S.* et al. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 1681–4.
6. *Costelli P., Carbo N., Tessitore L.* et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 2783–9.
7. *Bhogal A.S., Lorite M.L., Tisdale M.J.* Changes in nucleic acid and protein levels in atrophying skeletal muscle in cancer cachexia. *Anticancer Res.* 2006; 26: 4149–54.
8. *Davis M.P., Dreicer R., Walsh D.* et al. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1510–17.
9. *Inui A.* Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res.* 1999; 59: 4493–501.
10. *Laviano A., Russo M., Freda F., Rossi-Fanelli F.* Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. *Nutrition* 2002; 18: 100–5.
11. *Barber M.D., McMillan D.C., Wallace A.M.* et al. The response of leptin, interleukin-6 and fat oxidation to feeding in weight-losing patients with pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1129–32.
12. *McFarlane C., Plummer E., Thomas M.* et al. Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism. *J. Cell Physiol.* 2006; 209: 501–14.
13. *Feinstein R., Kanety H., Papa M.Z.* et al. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 26055–8.
14. *Hirai K., Hussey H.J., Barber M.D., Price S.A., Tisdale M.J.* Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res.* 1998; 58: 2359–65.
15. *Tisdale M.J.* The 'cancer cachectic factor'. *Support Care Cancer* 2003; 11: 73–8.
16. *Moses A.W., Slater C., Preston T.* et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with w-3 fatty acids. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 996–1002.
17. *Обухова О.А.* Коррекция белковой и энергетической недостаточности у больных раком пищевода в предоперационном периоде препаратом «Изокал»: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998: 122 с.
18. *Van Cutsem E., Arends J.* The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2005; 9(Suppl. 2): S51–63.
19. *Мальков О.А.* Нарушения метаболизма и их коррекция при колоректальном раке и сопутствующем сахарном диабете 2 типа: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009: 215 с.
20. *Bobotka L.* Basics in clinical nutrition. Prague: Galen, 2004: 500 p.
21. *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. *Clin. Nutr.* 2007; 26: 698–709.
22. *Torosian M.H.* Perioperative nutrition support for patients undergoing gastrointestinal surgery: critical analysis and recommendations. *World J. Surg.* 1999; 23: 565–9.
23. *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.
24. *Alves A., Panis Y., Mathieu P.* et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch. Surg.* 2005; 140: 278–83.
25. *The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group.* Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 525–32.
26. *Bozzetti F., Gavazzi C., Miceli R.* et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients: a randomized clinical trial. *J. Parent. Enteral. Nutr.* 2000; 24: 7–14.
27. *Braga M., Gianotti L., Radaelli G.* et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch. Surg.* 1999; 134: 428–33.
28. *Senkal M., Zumbobel V., Bauer K.H.* et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch. Surg.* 1999; 134: 1309–16.
29. *Bozzetti F., Arends J., Lundholm K.* et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin. Nutr.* 2009; 28: 445–54.
30. *Arends J., Bodoky G., Bozzetti F.* et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 245–59.
31. *Klein S., Koretz R.L.* Nutrition support in patients with cancer: What do the data really show? *Nutr. Clin. Pract.* 1994; 9: 91–100.
32. *Koretz R.L., Lipman T.O., Klein S.* AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121(4): 970–1001.
33. *Louidice T.A., Lang J.A.* Treatment of radiation enteritis: a comparison study. *Am. J. Gastroenterol.* 1983; 8: 481–7.
34. *Scalopio J.S., Fleming C.R., Kelly D.G., Wick D.M., Zinsmeister D.C.* Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 217–22.
35. *Bozzetti F.* Home parenteral nutrition in radiation enteropathy. In: Home parenteral nutrition. F. Bozzetti, M. Staun, A. Van Gossum (eds.). CAB International Publ., 2006: 95–102.
36. *Michallet M., Beauvillain C., Goldwasser F.* et al. Nutrition and cancer: An Epidemiological Study in France. *Focus in Hematology.* Blood 2006; 108(11): Abstract P307.
37. *Aquino V.M., Harvey A.R., Garvin J.H.* et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant.* 2005: 1–6.
38. *Serralde A., Crespo E., Lopez-Karnovitch X.* et al. Longitudinal assessment of nutritional status in adults with acute leukemia. *Clin. Nutr.* 2007; 2(Suppl. 2): 60–61, Abstract P092.
39. *Carroll J.K., Kohli S., Mustian K.M.* et al. Pharmacologic Treatment of Cancer-Related Fatigue. *Oncologist* 2007; 12: 43–51.
40. *Moody C., Seal C.J., Regnard C.F.B.* Taste and appetite in patients with advanced cancer. *Proc. Nutr. Soc.* 1998; 57: 85A
41. *Flint A., Raben A., Blundell J.E.* et al. Reproducibility, power and validity of Visual Analog Scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int. J. Obes.* 2000; 24: 38–48.
42. *Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D.* et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100(Suppl. 9): 1995–2025.
43. *Nicola P., Romani C., Cupelli L.* et al. Mucositis in patients with hematological malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92: 222–31.
44. *Sonis S.T., Oster G., Fuchs H.* et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2201–5.
45. *Maule W.F.* gastrointestinal Toxicity of Chemotherapeutic Agents. In: The Chemotherapy Source Book, 2 ed. M.C. Perry (ed.). USA: W&W, 1996: 697–707.
46. *Nicola P., Romani C., Carloni C.* et al. Epidemiology of pain in hospital haematological setting: an Italian survey. *Leuk. Res.* 2008; 32: 197–8.
47. *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: 820–31.
48. *Johnson P.W., Radford J.A., Cullen M.H.* et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9208–18.
49. *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. Cancer* 2006; 42(2): 205–11.
50. *Penalva A., Zulueta B., Alemany L.* et al. Dietic intervention in haematology patients. *Clin. Nutr.* 2006; 2(Suppl. 2): 542, abstr. P015.
51. *Gorschluter M., Marklein G., Hofling K.* et al. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br. J. Haematol.* 2002; 117: 351–8.
52. *Hsu T.-F., Huang H.-H., Hung-Tsang Yen D.* et al. ED Presentation of Neutropenic Enterocolitis in Adult Patients with Acute Leukemia. *Am. J. Emerg. Med.* 2004; 22: 276–9.
53. *Iestra J.A., Fibbe W.E., Zwiderman A.H., Romijn J.A., Kromhout D.* Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23(9): 933–9.
54. *Weisdorf S.A., Lysne J., Wind D.* et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 43(6): 833–8.
55. *Arends J., Bodoky G., Bozzetti F.* et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 245–59.
56. *August D.A., Huhmann M.B.* A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *J. Parent. Enteral. Nutr.* 2009; 33: 472.
57. *Deutz N.E.P.* The 2007 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Amino acids between and within organs. The glutamate-glutamine-citrulline-arginine pathway. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 321–7.
58. *Duggan Ch., Gannon J., Walker W.A.* Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75(5): 789–808.
59. *Wilmore D.W., Schloerb P.R., Ziegler T.R.* Glutamine in the support of patients following bone marrow transplantation. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1999; 2: 323–7.
60. *Piccirillo N., Mattiis S., Laurenti L.* et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica* 2003; 88: 192–200.
61. *Scheid Ch., Hermann K., Kremer G.* et al. Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Glycyl-Glutamine-Dipeptide in the Parenteral Nutrition of Patients With Acute Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy. *Nutrition* 2004; 20: 249–54.
62. *Pytlík R., Benes P., Patorkova 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.
63. *Fredrix E.W., Soeters P.B., Wouters E.F.* et al. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res.* 1991; 51: 6138–41.
64. *Barrera R.* Nutritional support in cancer patients. *J. Parent. Enteral. Nutr.* 2002; 26(Suppl. 5): 563–71.