

А.И. Салтанов, З.С. Ордуханян

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

## Принципы фармакологического питания в детской онкологии

В последние десятилетия произошел прогресс в нутритивной поддержке тяжелых больных, в том числе онкологических. Значительно улучшился состав питательных смесей для энтерального, особенно перорального, питания. Это позволяет проводить более эффективную подготовку больных к плановым хирургическим вмешательствам, что существенно влияет на исход операции, длительность госпитализации и повышает экономическую эффективность. Новые смеси для энтерального питания включают фармаконутриенты, улучшая иммунный статус пациента, снижая оксидативную активность свободных радикалов, уменьшая острую воспалительную реакцию. В смеси включены аминокислота аргинин,  $\omega$ -3 жирные кислоты, нуклеотиды и селен как мощный антиоксидант, что позволяет улучшать результаты лечения в детской онкологии.

**Ключевые слова:** фармакологическое питание, иммунное питание, острая воспалительная реакция, антиоксиданты, аргинин, нуклеотиды, селен.

Известно, что в период повышенных нагрузок и тяжелых заболеваний организм человека нуждается в дополнительной нутритивной поддержке. По данным Института питания, на госпитальном этапе лечения у больных выявляются выраженные нарушения статуса питания, в 20% случаев трактуемые как недоедание и истощение. В онкологии, особенно детской, проблема нарушения питания стоит наиболее остро, что определяется влиянием на организм опухолевого процесса и агрессивным воздействием современных методов лечения.

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования утверждают, что устранение питательной недостаточности существенно улучшает исходы лечения различной категории больных и пострадавших, снижает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений и летальность, значительно сокращает сроки пребывания в стационаре и период реабилитации, повышает качество жизни больных с хроническими заболеваниями, уменьшает в 2 раза стоимость лечебно-диагностического процесса и на 15–30% — расход дорогостоящих препаратов. Нарушения питания этих больных сопровождаются серьезными изменениями иммунного статуса. Риск развития питательной недостаточности значительно возрастает (50–80%) у больных, страдающих злокачественными опухолями.

Нутритивной поддержкой (nutrition support) в англо- и русскоязычной литературе обозначают искусственное питание, проводимое с лечебными целями в период повышенных потребностей организма в энергетическом и пластическом обеспечении. Узловые вопросы нутритивной поддержки в форме стандартов, протоколов, алгоритмов и методических рекомендаций решаются в рамках ассоциаций специалистов по парентеральному и энтеральному питанию — европейской (ESPEN), французской (FSSPEN), британской (BSPEN), австрийской (AKE), американской (ASPEN) и др. В России нутрициологи объединены в Ассоциацию парентерального и энтерального питания.

Цели и задачи нутритивной поддержки:

- обеспечение организма макронутриентами (белки, жиры, углеводы), микронутриентами (витамины, микроэлементы) и нутрицевтиками (антиоксиданты, глутамин, аргинин,  $\omega$ -3 жирные кислоты и др.);
- восстановление азотистого баланса в организме;
- сокращение частоты раневой инфекции и нозокомальных инфекционных осложнений;
- сокращение числа случаев и тяжести послеоперационных осложнений, включая полиорганную недостаточность;
- уменьшение длительности пребывания больного в палате интенсивной терапии, времени госпитализации и длительности искусственной вентиляции легких;

A.I. Saltanov, Z.S. Ordukhanyan

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

### The Pharmacological Principles of Nutrition in Pediatric Oncology

In the recent decade's progress in the nutritional support of patients with severe diseases, including cancer, is obvious. The composition of formulas for enteral and especially for oral nutrition is improved significantly. This allows to prepare patients for the elective surgical interventions more effective, as a result this approach significantly affects an outcomes of the operations, duration of a hospitalization and improves economic efficiency. New formulas for enteral nutrition include farmaconutrients improving an immune status of a patient, reducing oxidative activity of free radicals and an acute inflammatory response. The formulas are included such powerful antioxidant as amino acid arginine, omega-3 fatty acids, nucleotides and selenium. This approach can improve the results of treatment in pediatric Oncology.

**Key words:** children oncology, pharmaconutrition, immune nutrition, acute inflammatory reaction, antioxidants, arginine, nucleotides, selenium.

- снижение летальности;
- повышение уровня качества жизни пациента;
- снижение расхода дорогостоящих лекарств и препаратов крови.

Представленные пункты нашли отражение в отчетах ESPEN (2000–2009) и являются результатами доказательств уровней А и В (Evidence Based Medicine).

Одной из актуальнейших проблем современной нутрициологии является восполнение так называемых незаменимых нутриентов, которые должны поступать в организм человека с пищей. Их перечень включает воду, 25 микро- и макроэлементов,  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая), глюкозу, 8 незаменимых аминокислот, 4 жирно- и 9 водорастворимых витаминов. Незаменимыми нутриентами при критических состояниях, наряду с перечисленными, являются аргинин и глутамин: устраняя их дефицит можно регулировать транспорт азота и снижать его потери. Функциональными незаменимыми нутриентами являются карнитин,  $\omega$ -3 жирные кислоты, среднецепочечные и структурированные триглицериды, пищевые волокна, про- и пребиотики.

Установлены ведущее значение глутамин и аргинина в процессах транспорта азота и азотсберегающем эффекте при критических состояниях, их роль как предшественников синтеза антиоксиданта глутатиона (глутамин) и оксида азота (аргинин), иммуномодулирующий эффект. В клинических исследованиях обнаружено влияние  $\omega$ -3 жирных кислот на снижение реакции системного воспалительного ответа (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS), играющего ключевую роль в патогенезе многих тяжелых заболеваний, включая онкологические.

Вклад в острую форму недостаточности питания синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) был детально исследован в последние десятилетия. Медиаторы ССВО представлены следующими группами биологически активных веществ:

- цитокины (табл. 1): хемокины, колонийстимулирующий фактор, интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$ ;
- плазматические энзимные факторы: комплемент, факторы свертывания, фибринолитические факторы, калликреин/кинины;
- метаболиты арахидоновой кислоты (эйкозаноиды): лейкотриены, простагландины, тромбоксаны;
- фактор, активирующий тромбоциты;
- токсические продукты кислородного обмена перекиси, гидроксид-радикалы, супероксид-анионы;
- прочие: эндотелин, оксид азота, протеазы.

Ряд указанных медиаторов ССВО достаточно хорошо изучен, и предприняты меры для коррекции изменений гомеостаза.

В хирургии, в частности в онкологической, недостаточность питания может привести к следующим нежелательным последствиям:

- более частому развитию раневой и нозокомиальной (госпитальной) инфекции;
- замедленному заживлению операционной раны;
- увеличению продолжительности искусственной вентиляции легких;
- увеличению продолжительности лечения в условиях палаты интенсивной терапии;
- повышению медикаментозной нагрузки и затрат на лечение больного.

При недостаточности питания резко снижается клеточный и гуморальный иммунитет. Имеются, в частности, указания на то, что при существенной потере веса (> 10%) клеточный иммунитет ослаблен. Т-клеточная функция изменяется при определенных онкогематологических заболеваниях; В-клеточный иммунитет страдает в большей степени при хроническом лимфолейкозе и миеломной болезни. Дефицит иммуноглобулина А, отмечаемый у многих пациентов с недоеданием, может играть роль в абсорбции эндотоксинов и бактериальной транслокации в систему циркуляции.

Отдельная серьезная проблема применения нутритивной поддержки в онкологии связана с повреждающим действием на здоровые клетки лучевой и полихимиотерапии. Патогенез развития мукозитов и других форм повреждения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта приведены на рис. 1.

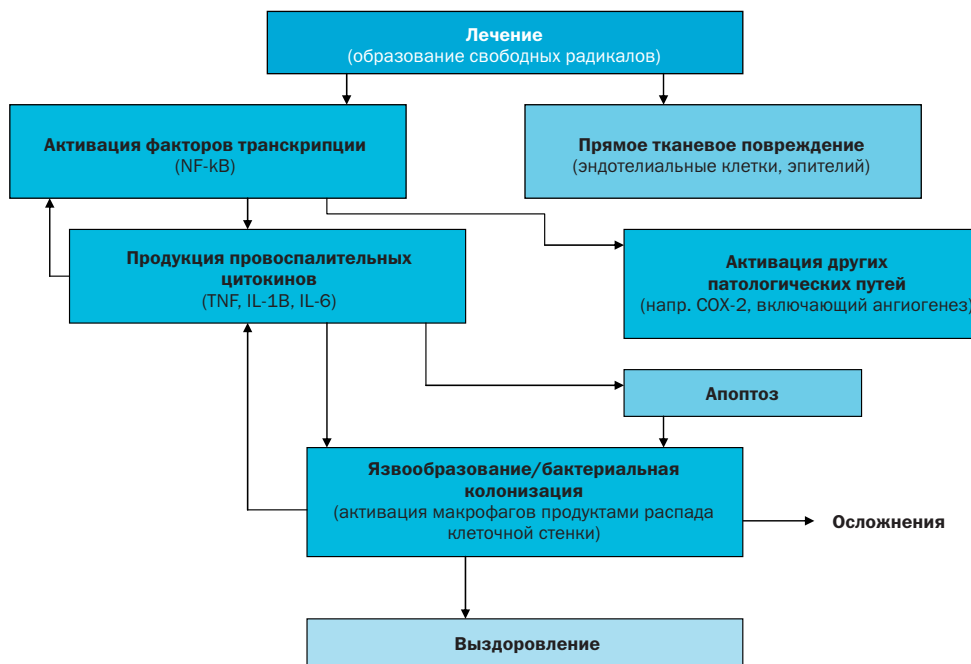
На фоне значительного числа публикаций об энтеральном зондовом питании больных, в частности онкологических, все чаще появляются работы, посвященные пероральному питанию искусственными смесями. После выхода Приказа Минздрава РФ от 05.08.2003 № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» пероральный прием искусственных питательных смесей приобрел законный статус одного из методов энтерального питания.

В онкологии показания к пероральному приему питательных смесей достаточно обширны. Онкологические больные часто сталкиваются с проблемами питания и усвоения пищи, которые связаны с непосредственным влиянием опухоли или последствиями лечения.

С середины 90-х гг. до нашего времени проведено много контролируемых исследований по влиянию обо-

**Таблица 1.** Влияние цитокинов на метаболизм (по F. Bozzetti, 2004)

Цитокины	Метаболизм белка	Метаболизм углеводов	Метаболизм жиров
TNF (фактор некроза опухоли)	Увеличивает мышечный протеолиз, окисление белков, синтез острофазовых белков	–	–
IL (интерлейкин) 1	Увеличивает синтез острофазовых белков	Увеличивает глюконеогенез и потребление глюкозы	Увеличивает липолиз, синтез жирных кислот Снижает активность липопротеинлипазы
IL (интерлейкин) 6	Увеличивает синтез острофазовых белков	–	Увеличивает липолиз, синтез жирных кислот
IFN (интерферон) $\gamma$	–	–	Снижает липогенез, активность липопротеинлипазы. Увеличивает липолиз



**Рис. 1.** Патогенез развития изменений в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта под действием химиопрепаратов и лучевой терапии

гащенного энтерального питания на ряд показателей онкологических больных, при этом обнаружено достоверное снижение длительности пребывания в стационаре, улучшение иммунного статуса, показателей альбумина, гемоглобина, железа, иммуноглобулинов и фагоцитов. Доказано, что применение энтерального клинического питания в онкологии способствует полноценному выполнению химио- и радиотерапии, повышению выживаемости пациентов после оперативных вмешательств, снижению частоты инфекционных осложнений.

Полноценные по составу смеси, выпускаемые фармацевтическими компаниями, должны содержать все необходимые компоненты, включая жирные кислоты с рациональным соотношением  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3; белок, содержащий все незаменимые аминокислоты; безлактозный углеводный состав, представленный мальтодекстринами, а также витамины, микроэлементы, обладающие антиоксидантной активностью.

Это положение легло в основу фармакологического и иммунного питания, получившего развитие в последнее десятилетие [1–8].

В табл. 2 отражено влияние энтерального питания на функциональный статус онкологических больных.

Рекомендации ESPEN (2006) касаются препаратов для энтерального питания с фармакологическим и иммун-

ным эффектом, при этом учитывается необходимость включения в состав питательных смесей таких аминокислот, как аргинин,  $\omega$ -3 и нуклеотиды.

Определенное влияние на развитие фармакологического и иммунного питания оказала Концепция ускоренного восстановления после операции (Enhanced recovery after surgery, ERAS), предусматривающая проведение комплекса мероприятий в послеоперационный период с целью быстрой реабилитации больного и снижения сроков госпитализации после плановых хирургических вмешательств. Прослежена эффективность питательных смесей, содержащих ингредиенты, реализующие антиоксидантный и другие фармакологические эффекты.

Одной из высокоэффективных смесей для энтерального питания является Импакт компании Нестле (Impact, Швейцария). Лечебная смесь представляет собой иммунопитание с доказанной эффективностью (А) по таким критериям, как снижение послеоперационных осложнений и сокращение сроков госпитализации пациентов. На российском рынке питательная смесь представлена в двух формах — Enteral и Oral.

Для детской онкологии особый интерес представляет форма смеси для перорального использования: специализированный жидкий продукт Impact Oral для детей

**Таблица 2.** Влияние энтерального питания на функциональный статус онкологических больных (по D. Zocher и соавт., ESPEN; 2007)

Параметры	Обычное введение	Раннее энтеральное питание	Статистическая достоверность (p)
Длительность госпитализации	22,7	17,6	0,022
Раневые инфекции, %	28,5	3,7	0,0001
Инфекции органов грудной полости, %	21,4	9,3	0,02
Несостоятельность анастомозов, %	16,6	1,8	0,009
Общее число осложнений на каждого пациента	1,64	0,54	0,001

старше 7 лет и взрослых со вкусом ванили, кофе, тропических фруктов с клинически доказанным эффектом уменьшения послеоперационных осложнений и сокращения срока пребывания в больнице. Смесь содержит аргинин, нуклеотиды, полиненасыщенные жирные кислоты  $\omega$ -3 и пищевые волокна.

**Применение:** дополнительное энтеральное питание для детей старше 7 лет и взрослых для коррекции пищевого, клинического, метаболического и иммунологического статуса в пред- и послеоперационном периоде.

**Режим дозирования:** по 3 пакетика в день в течение 5–7 дней непосредственно до и после проведения операции. Для другого применения: минимум 3 пакетика в день в качестве дополнительного питания и минимум 5 пакетиков в день для полноценного питания.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к компоненту (компонентам), входящим в состав продукта.

В состав лечебной смеси входят следующие ингредиенты: вода, сахароза, мальтодекстрин, молочный белок, среднецепочечные триглицериды, L-аргинин,  $\omega$ -3 жирные кислоты, в т.ч. эйкозапентаеновая (EPA) и докозагексаеновая (DHA), кукурузное масло, эмульгатор (соевый лецитин), регулятор кислотности (лимонная кислота), загуститель (частично гидролизованная гуаровая камедь), вкусовые добавки (ванилин), витамины и микроэлементы. Осмолярность 680 мОсм/л.

Следует отметить, что L-аргинин, введенный в состав питательной смеси, отнесен в последние годы к иммунонутриентам. Аргинин — один из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена (орнитинового цикла), является субстратом в синтезе оксида азота (NO) — локального тканевого гормона со множественными эффектами, включая регуляцию сосудистого тонуса.

Аргинин присутствует в рецептуре гепатопротекторов, кардиологических препаратов, иммуномодуляторов, лекарственных препаратов для ожоговых больных, больных ВИЧ/СПИД, а также в рецептурах средств для парентерального питания в послеоперационный период.

J.W. Drover и соавт. [4] сообщили о результатах метаанализа рандомизированных клинических исследований более чем у 3400 хирургических пациентов, получающих энтеральное питание, обогащенное аргинином, в сравнении со стандартными смесями для энтерального питания. Оценивались основные исходы оперативных вмешательств по таким критериям, как инфекционные осложнения и продолжительность госпитализации. Дополнительно проведен анализ результатов в подгруппах больных, получивших Impact Oral и другие смеси, содержащие аргинин. Установлено снижение относительного риска инфекционных осложнений и продолжительности госпитализации при использовании смесей, содержащих аргинин, особенно смеси компании Нестле.

Все больше оригинальных статей, метаанализов посвящено современным питательным смесям, содержащим помимо аргинина дополнительные нутриенты — селен, нуклеотиды,  $\omega$ -3 жирные кислоты.

Прогресс фармакологического и иммунного питания, выражающийся в изготовлении, распространении и широком применении питательных смесей, наделенных не только адекватной калорийностью и основными нутриентами, но и сбалансированным спектром биологически активных субстратов, имеет для детской онкологии неоспоримое клиническое значение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Beale R.J., Bryg D.J., Bihari D.J. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999; 27: 2799–2805.
2. Braga M., Gianotti L., Vignali A. et al. Preoperative oral arginine and omega-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery.* 2002; 132: 805–814.
3. Daly J.M., Liberman M.D., Goldfine J. et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery.* 1992; 112: 327–338.
4. Drover J.W., Dhaliwal R., Weitzel L. et al. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *Journal of American College of Surgery.* 2011; 212 (3): 385–399.
5. Gianotti L., Braga M., Biffi R., Bozzetti F., Mariani L. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2009 Nov; 250 (5): 684–90.
6. Heyland D.K., Novak F., Drower J.W. et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA.* 2001; 286: 944–953.
7. Montejo J.C., Zarazaga A., Lopez-Martinez J. et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr.* 2003; 22: 221–233.
8. Teraske R., Velthuis H., Oudemans van Straaten H.M. et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 358: 696–701.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Салтанов Александр Иосифович**, профессор, заведующий отделением анестезиологии-реанимации НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе д.23, **тел.:** +7 (499) 324-12-00, **e-mail:** vestvit@mail.ru

**Ордуханян Зинаида Степановна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии-реаниматологии НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115487, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (926) 265-81-33