Энтеральное иммунное питание: теоретические предпосылки и терапевтические возможности применения

О.А.Обухова, И.А.Курмуков, Ш.Р.Кашия

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

В статье рассматриваются индивидуальные свойства различных компонентов энтерального иммунного питания, анализируются многочисленные публикации, посвященные этой проблеме.

Ключевые слова: энтеральное питание, компоненты иммунного питания, импакт.

Enteral immune feed: theoretical background and possibilities of therapeutic application

O.A.Obukhova, I.A.Kurmukov, S.R.Kashiya

Individual features of different components of enteral immune feeding are presented. Lot of appropriate publications is analyzed.

Keywords: enteral feeding, immune feeding components.

Введение

Возможность повышения иммунной функции организма простым изменением диеты остается заманчивой идеей, поскольку теоретически позволяет достаточно просто решить трудную задачу – усилить иммунный ответ больного при остром повреждении или при хроническом заболевании. Использование в качестве дополнительных питательных добавок аргинина, глутамина, ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), нуклеотидов и антиоксидантов в составе поликомпонентной питательной формулы в различных ситуациях интересует и исследователей, и клиницистов.

Безусловно, состав питания может влиять на метаболические и иммунные процессы в организме человека, однако однозначного мнения о целесообразности применения специальных питательных смесей (так называемого иммунного питания) на сегодняшний день нет. Цель этой статьи заключается в обсуждении индивидуальных свойств различных компонентов энтерального иммунного питания, а также в анализе многочисленных публикаций, посвященных этой проблеме.

Компоненты иммунного питания

В состав энтерального иммунного питания (таких как «Импакт», Нестле, Швейцария) входят такие компоненты, как L-аргинин, ω-3 ПНЖК, нуклеотиды и антиоксиданты. Эти компоненты можно отнести к иммуномодуляторам с известной натяжкой, т.к. их способность влиять на маркеры иммунной функции не оценивалась в больших клинических исследованиях. Тем не менее, показано, что совместное применение, например, аргинина, ω-3 ПНЖК, нуклеотидов и антиоксидантов оказывает влияние на активацию Т-лимфоцитов, повышает концентрацию интерферона-γ (ИФ-γ), иммуноглобулинов М и G в исследуемых группах. При использовании такой комбинации отмечено снижение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в посттравматическом периоде [1, 2].

Аргинин рассматривается как условно заменимая аминокислота, эндогенный синтез которой снижается при развитии критического состояния. Аргинин играет важную роль в синтезе нуклеотидов, полиаминов, оксида азота и пролина. Добавление аргинина в состав питательной смеси оказывает положительное влияние на функцию Т-клеток и ускоряет репарацию тканей. В экспериментальных работах последних лет было показано, что высокие дозы аргинина способны подавлять ангиогенез клеток колоректальной аденокарциномы [3]. Однако изолированное добавление аргинина в энтеральное питание больным отделений интенсивной терапии не показало положительного влияния на исход заболевания [4].

В состав питательной иммунной смеси добавлены ω-3 ПНЖК. Как известно, ω-3 ПНЖК являются предшественниками противовоспалительных эйкозаноидов (простагландинов, простациклинов, тромбоксана и лейкотриенов). Добавление в питательную формулу ω-3 ПНЖК ограничивает превращение линолевой кислоты в арахидоновую, которая рассматривается как предшественник провоспалительных эйкозаноидов. Кроме того, ω-3 ПНЖК конкурентно замещают ω-6 ПНЖК в фосфолипидах мембраны клеток, связанных с продукцией простагландинов и лейкотриенов 3 и 5 серии, обладающих провоспалительными свойствами. Таким образом, противовоспалительная роль ω-3 ПНЖК считается доказанной и очевидной, что и позволяет рассматривать ω-3 ПНЖК как ключевой компонент иммунного питания [5].

Существует множество работ, в которых оценивалась эффективность ω-3 ПНЖК, входивших в состав энтеральных смесей. Так, A.C.Kenler и соавт. [6] показали, что их энтеральное использование у больных гастроинтестинальным раком в послеоперационном периоде повышает переносимость питательной смеси по сравнению со стандартными диетами. J.E.Gadek и соавт. [7] оценивали влияние ω-3 ПНЖК на длительность вентиляции легких у больных общереанимационного профиля с ОРДС. Они показали, что применение ω-3 ПНЖК способствует уменьшению сроков ИВЛ и количества инфекционных осложнений в исследуемой группе. C.A.Gogos и соавт. [8] в рандомизированном исследовании обнаружили, что у онкологических больных с кахексией, получавших ω-3 ПНЖК, отмечается значимое улучшение разницы между Т-хелперами и клетками супрессорами, а также отмечается нормализация концентрации ФНО-α. Впрочем, изолированное противовоспалительное действие ω-3 ПНЖК вряд ли играет решающую роль, и чтобы доказать обратное, необходимы большие рандомизированные исследования.

Вера в лечебную силу антиоксидантов по-прежнему сильна. В реальности же любой из антиоксидантов, принимающих участие в окислительно-восстановительных реакциях внутри клетки, может высту-

пать и как антиоксидант (донор электронов), и как прооксидант (акцептор электронов). Это зависит от множества привходящих факторов, в том числе и от общего состояния окислительно-восстановительных процессов. Таким образом, дополнительное введение антиоксидантов может оказывать как позитивное, так и негативное воздействие на систему гомеостаза [9].

Собственно, сам каскад реакций свободно-радикального окисления является нормальным метаболическим процессом, постоянно идущим в митохондриях большинства клеток. Избыточное накопление активных промежуточных продуктов этих реакций (свободных радикалов), их неблагоприятное воздействие на клеточные мембраны может вызывать повреждение молекул ДНК, белков и липидов, способствуя развитию патологического процесса в клетке.

Известно, например, что в результате системного воздействия опухоли развивается дисбаланс между анти- и прооксидантами, следствием чего является повышение интенсивности процессов окисления. Это способствует дальнейшему развитию уже имеющихся метаболических нарушений, усугубляющихся на фоне противоопухолевого лечения и ведущих к повышению резистентности опухолевой ткани к проводимой терапии, нарастанию органной дисфункции и, в конечном итоге, к ухудшению результатов лечения [10]. Подобные процессы описаны при злокачественном поражении легких, желудка, печени, молочной железы, яичников, шейки матки и эндометрия. Для коррекции нарушенного окислительно-восстановительного состояния, а также для улучшения результатов противоопухолевого лечения назначение антиоксидантов кажется логичным, особенно тогда, когда пациент страдает алиментарной недостаточностью (например, при раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта) или в раннем послеоперационном периоде [11, 12].

Метаанализ, посвященный изучению влияния иммунного питания у больных общей популяции показал, что при его использовании риск возникновения нозокомиальной инфекции уменьшается на 46% по сравнению с использованием стандартных диет. При этом риск развития бактериемии снижается на 55%, возникновение абдоминальных абсцессов происходит на 78% реже, а частота развития инфекции мочеполовых путей меньше на 34% [13]. В другом исследовании показана положительная роль иммунного питания на выживаемость, уменьшение количества инфекционных осложнений и укорочение пребывания в стационаре у плановых хирургических больных с высоким риском развития послеоперационных осложнений [14]. В 2006 г. D.L.Waitzberg и соавт. [15] обобщили 17 работ, в которых сообщалось о применении в плановой хирургии в периоперационном периоде энтеральной смеси, обогащенной аргинином, нуклеотидами и ω-3 ПНЖК. В этих исследованиях акцент ставился на конечные результаты лечения. Авторы обнаружили, что применение иммунной смеси приводило к значительному (до 61%) сокращению инфекционных осложнений и укорачивало пребывание в стационаре в среднем на 2 дня. При этом несостоятельность швов анастомозов у пациентов, оперированных на ЖКТ, в исследуемых группах встречалась на 48%, а внутрибрюшные абсцессы на 57% реже по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, многочисленными исследованиями высоких доказательных уровней показано, что применение у хирургических больных энтеральной

смеси, обогащенной аргинином, нуклеотидами и ω-3 ПНЖК, достоверно снижает количество послеоперационных инфекционных осложнений, уменьшает сроки госпитализации и сокращает затраты на лечение по сравнению с применением стандартных энтеральных диет.

Иммунное питание в онкологии

Как известно, синдром анорексии-кахексии, характерный для онкологических больных, сопровождается прогрессирующей потерей массы тела, стойким отсутствием аппетита, быстрым насыщением, извращением вкуса, выраженной слабостью и депрессией. В той или иной степени этот синдром проявляется при любой локализации опухоли. Его проявления особенно выражены при локализации опухоли в ЖКТ, когда на первое место выходит алиментарная недостаточность, обусловленная его обструкцией [16]. Тем не менее, прямой связи между массой опухоли и потерей аппетита и массы тела (МТ) не существует. Так, опухоль, объем которой не превышает 0,01% от общей массы больного, может вызвать тяжелую потерю МТ. В то же время тяжелая кахексия при раке легкого, например, не является прямым результатом нарушенного питания или нарушенного всасывания пищи [17].

Хотя большинство клиницистов согласны с тем, что истощение является фактором риска возникновения различных осложнений противоопухолевого лечения и увеличения смертности, питательные режимы онкологических больных оставляют желать лучшего. Среди множества доводов, оправдывающих осторожное использование искусственного питания, основными являются 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 до минимума.

Тем не менее, оценка состояния питания больного – важная составляющая комплексного лечения, которая не должна быть прерогативой нутрициологов. Результатом неадекватного питания становится повышение токсичности противоопухолевого лечения, приводящее к увеличению сроков госпитализации, повышению стоимости лечения и ухудшению качества жизни. Адекватная и 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.

Патогенез синдрома анорексии-кахексии. На сегодняшний день природа синдрома анорексии-кахексии до конца не ясна. Известно, что в результате специфического воздействия опухоли повышается секреция провоспалительных цитокинов, инициирующих развитие системного воспалительного ответа [18], который становится персистирующим и характеризуется повышенной продукцией ФНО-α, интерлейкина-1β (ИЛ-1β), ИЛ-6, ИФ-γ и индукцией ответа острой фазы. И если при наличии инфекционного поражения выброс цитокинов позволяет активизировать иммунную систему и ускорить выздоровление, то у онкологического больного развивается состояние, подобное хроническому воспалению. Например, в экспериментальных работах показано, что при назначении животным цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИФ-γ) появляются симптомы анорексии и истощения [19, 20], и уменьшается объем скелетной мускулатуры при относительной сохранности массы внутренних органов [21].

Такие перемены свидетельствуют о комплексном перестроении метаболических процессов и в скелетной мускулатуре, и в печени. При этом замедляется скорость синтеза белка в скелетных мышцах, в то время как распад белка усиливается или остается неизменным, а в печени ускоряется синтез белков острой фазы [22].

Из-за дисбаланса гормонов, ответственных за чувство голода и насыщения, у большинства онкологических больных появляется анорексия [23]. Известно, что в гипоталамусе синтезируется нейропептид-Y, который является мощным стимулятором аппетита, и его антагонист кортикотропин-релизинг фактор. Основными периферическими регуляторами потребления пищи выступают такие гормоны, как стимулирующий аппетит грелин и лептин, усиливающий анорексию. В исследованиях последних лет было обнаружено, что цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) нарушают механизм обратной связи этих гормонов, а также способствуют центральной стимуляции синтеза анорексигенных пептидов и подавлению секреции нейропептида-Y, вызывая быстрое чувство насыщения. [24, 25, 26]. Кроме того, показано, что повышенная продукция медиаторов воспаления (ИЛ-6, ФНО-α) приводит к повышению уровня кортизола, повышенной экспрессии миостатина и развитию резистентности к инсулину, еще больше усиливая катаболические процессы [27, 28].

Не стоит забывать, что 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 [29].

Известно, что онкологические больные могут терять массу 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 онкологического 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 верхних отделов ЖКТ, наоборот, снижаются [30].

Противоопухолевое лечение (хирургическое, химиотерапевтическое и лучевое) способствует появлению новых симптомов, влияющих на состояние питательного статуса. Их влияние зависит от вида лечения и индивидуальной переносимости [31]. 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 послеоперационном периоде.

Потери азота в раннем послеоперационном периоде 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 в сутки [32], и применение адекватной питательной поддержки 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 проведение адекватного искусственного питания в послеоперационном периоде достоверно снижает количество инфекционных осложнений, уменьшает длительность пребывания в стационаре, снижает себестоимость лечения [33].

Большое внимание уделяется исследованию эффективности ПП у истощенных больных. К этой категории относятся больные, потерявшие более 10% от исходной МТ за последние полгода, ИМТ (отношение массы тела, кг, к квадрату роста, м^2) которых меньше 18,5, а концентрация альбумина ниже 30 г/л. В 2005 г. были опубликованы результаты мультицентрового исследования, проведенного во Франции, в которое были включены более 1000 больных, страдающих раком толстой кишки. Исследователи обнаружили, что на повышение летальности достоверно влияет потеря более 10% от привычной МТ в предоперационном периоде и гипоальбумия – в послеоперационном [34].

Такие больные являются целевой группой для назначения иммунного питания, поскольку изначально имеющееся истощение – это фактор риска развития местных и системных инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Назначение фармаконутриентов способствует улучшению результатов лечения. Например, в известное исследование M.Braga и соавт. были включены онкологические больные с потерей МТ более 10% от исходной за предшествующие 6 мес. Больные получали три различных режима ПП: иммунное питание назначалось в пред- и в раннем послеоперационном периоде, либо только в предоперационном периоде, либо только в послеоперационном периоде. Было обнаружено, что группа больных, получавших иммунное питание до и после проведения оперативного вмешательства, имела меньшее число инфекционных осложнений, чем две другие группы больных [35].

В другом рандомизированном исследовании оценивалось влияние энтерального питания, обогащенного аргинином, нуклеотидами и ω-3 ПНЖК, на число и вид послеоперационных осложнений, длительность госпитализации и смертность у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака желудка и поджелудочной железы. Авторы обнаружили, что период госпитализации в исследуемой группе был короче в среднем на 4 дня, а число инфекционных осложнений было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, в группе, получавшей иммунное питание, выживаемость была достоверно выше [36]. По мнению N.Farreras и соавт., назначение в периоперационном периоде иммунного энтерального питания таким больным усиливает иммунную функцию и улучшает репарацию тканей раневой поверхности за счет повышения синтеза коллагена [37].

S.Riso и соавт. показали, что применение питания, обогащенного фармаконутриентами у больных, страдающих раком ротоглотки с симптомами белково-энергетической недостаточности, способствует улучшению иммунного и питательного статуса. В исследуемой группе было отмечено меньшее число инфекционных осложнений, а период госпитализации был более коротким [38].

У пациентов с опухолями головы и шеи часто отмечаются послеоперационные осложнения, в том числе и тяжелые раневые инфекции с образованием фистул, септицемия, пневмония. Эти больные в большинстве своем имеют признаки нарушенного питания из-за наличия механической обструкции ЖКТ, индуцированной опухолью кахексии, алиментарной недостаточности и злоупотребления алкоголем. У этих больных имеются доказанные иммунные нарушения, включающие Т-лимфоцитопению и дисфункцию Т-лимфоцитов, редуцированную экспрессию моноцитов HLA-DR, сниженную концентрацию простагландина и комплексов антиген-антитело [39]. Все это влияет на репарацию тканей в послеоперационном периоде и развитие инфекционных осложнений, в том числе септических. Применение иммунного питания у этой группы больных дало положительные результаты. Например, в исследовании, опубликованном в 2008 г., сравнивали две группы больных, страдающих раком ротоглотки и гортани. Одна группа больных получала ЭП, обогащенное только аргинином, вторая – аргинином, ω-3 ПНЖК и нуклеотидами. Было обнаружено, что во второй группе сроки госпитализации, уровень местных и общих инфекционных осложнений были значительно ниже [40].

В другой работе изучалось влияние иммунного питания на 10-летнюю выживаемость, возникновение локального рецидива, отдаленных метастазов и появления новых опухолей у больных раком гортаноглотки. Было обнаружено, что общая и безрецидивная выживаемость была выше в группе иммунного питания («Импакт», Нестле, Швейцария). По остальным показателям достоверной динамики получено не было [41].

Таким образом, в целом можно говорить о положительном влиянии энтерального питания, обогащенного аргинином, ω-3 ПНЖК, нуклеотидами и антиоксидантами, на выживаемость у онкологических больных с поражением органов гортаноглотки.

В заключение хочется отметить, что на сегодняшний день энтеральное питание смесями с добавлением фармаконутриентов используется повсеместно. Более того, в рекомендациях ESPEN 2006 г. по назначению энтерального питания хирургическим и онкологическим больным отмечено, что периоперативное энтеральное иммунное питание показано больным, которым планируется или проведено расширенное оперативное вмешательство на органах ЖКТ вне зависимости от их питательного статуса в течение 5–7 дней до и после проведения оперативного вмешательства [42, 43].

Таким образом, несмотря на неутихающие споры по поводу эффективности применения и продолжающиеся исследования, оценивающие клиническую пользу иммунного питания, энтеральные смеси, такие как «Импакт», все шире используются в клинической практике. Вряд ли изолированное применение иммунного питания способно в корне изменить иммунную защиту, однако его применение имеет определенные положительные стороны, что и позволяет использовать его в практической деятельности.

Литература

1. Kemen M., Senkal M., Homann H.H. et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine-omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact. Crit Care Med. 1995; 23: 652–9.

2. Wu G.H., Zhang Y.W., Wu Z.H. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. World J Gastroenterol. 2001; 7: 357–62.

3. Chiu-Li Yeha,c, Man-Hui Paib, Cheng-Chung Lic, et al. Effect of arginine on angiogenesis induced by human colon cancer: in vitro and in vivo studies. J Nutr Biochemistry. 2010; 21: 538–543.

4. Caparros T., Lopez J., Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2001; 25: 299–308.

5. Berquin I.M., Edwards I.J., Chen Y.Q. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. Cancer Letters. 2008; 269: 363–377.

6. Kenler A.S., Swails W.S., Driscoll D.F. et al. Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. Ann Surg. 1996; 223: 316–33.

7. Gadek J.E., DeMichele S.J., Karlstad M.D. et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med. 1999; 27: 1409–20.

8. Gogos C.A., Ginopoulos P., Salsa B., Apostolidou E., Zoumbos N.C., Kalfarentzos F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. Cancer. 1998; 82: 395–402.

9. Schwartz J.L. The dual roles of nutrients as antioxidants and prooxidants: their effects on tumor cell growth. J. Nutr. 1006; 126: 1221S–1227S.

10. Seifried H.E., McDonald S.S., Anderson D.E. et al. The Antioxidant Conundrum in Cancer. Cancer Research. 2003; August 1: 63: 4295–4298.

11. Brown M.R., Harvey J.C., Lyons J.M. et al. Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long term parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 1986; 43: 549–554.

12. Кормош Н.Г. Роль антиоксидантов в комбинированном лечении рака яичников. Дисс. ... к.м.н. М.: 1997; 143.

13. Montejo J.C., Zarazaga A., Lopez-Martinez J. et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systemic review and consensus statement. Clin Nutr. 2003; 22: 221–233.

14. Drover J.W., Dhaliwal R., Weitzel L. et al. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. J Am Coll Surg. 2011; 212: 3; 385–399.

15. Waitzberg D.L., Saito H., Plank L.D. et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. World J Surg. 2006; 30: 1592–1604.

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

17. Argiles J.M. Cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs. 2005; 9: Suppl 2: S39–50.

18. Deans D.A., Wigmore S.J., Gilmour H. et all. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. Davis M.P., Dreicer R., Walsh D. et al. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. J Clin Oncol. 2004; 22: 1510–17.

24. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? Cancer Res. 1999; 59: 4493–501.

25. Laviano A., Russo M., Freda F., Rossi-Fanelli F. Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. Nutrition. 2002; 18:100–5.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. Tisdale M.J. The cancer cachectic factor. Support Care Cancer. 2003; 11:73–8.

30. 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 n-3 fatty acids. Br J Cancer. 2004; 90: 996–1002.

31. Van Cutsem E., Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs. 2005; 9: Suppl 2: S51–63.

32. Мальков О.А. Нарушения метаболизма и их коррекция при колоректальном раке и сопутствующем сахарном диабете 2 типа. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 2009; 215.

33. Kubrak C., Jensen L. Malnutrition in acute care patients: a narrative review. Int J Nurs Stud. 2007; 44: 1036–1054.

34. 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.

35. Braga M., Gianotti L., Nespoli L. et.al. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. Arch Surg. 2002; 137: 174–80.

36. Klek S., Sierzega M., Szybinski P. et al. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. Cl.Nutr, Available online. 2010; 13: 1–7.

37. Farreras N., Artigas V., Cardona D. et al. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. Clin Nutr. 2005; 24: 55–65.

38. Riso S., Aluffi P., Brugnani M., Farinetti F. et al. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. Original Research Article Cl Nutr. 2000; 19: 6: 407–412.

39. Whiteside Th.L. Immune suppression in cancer: effects on immune cells, mechanisms and future therapeutic intervention. Seminars in Cancer Biology. 2006; 16: 3–15.

40. Casas-Rodera P., Gómez-Candela C., Benítez S. et al. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomyzed clinical trial. Nutr Hosp. 2008; 23: 2: 105–110.

41. Buijs N., van Bokhorst-de van der Schueren M.A.E., Langius J.A.E. et al. Perioperative enteral arginine supplementation in head and neck cancer patients improves long term survival. Cl Nutr Suppl. 2008; 3: 180: 105.

42. Weimann A., Braga M., Harsanyic L. et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. Cl Nutr. 2006; 25: 224–244.

43. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non–surgical oncology. Cl Nutr. 2006; 25: 245–259.