

Метаболические гепатотропные схемы в программах сопроводительной нутриционной поддержки онкопациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы: Ремаксол в структуре инфузионно-нутриционной терапии



А. Н. Костюченко



М. В. Костюченко

А. Н. Костюченко, проф., зав. лабораторией нутрицевтики¹
М. В. Костюченко, зав. отделом по патентной и изобретательской работе²

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Metabolic hepatotropic regimens in programs of accompanying nutritional support for cancer patients with colorectal cancer and pancreatic cancer: Remaxol in structure of infusion and nutritional therapy

L. N. Kostyuchenko, M. V. Kostyuchenko

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Инфузионно-нутриционная сопроводительная терапия обеспечивает профилактику метаболических осложнений и их нутриционную коррекцию у онкопациентов с колоректальным раком (КРР) и раком поджелудочной железы. Материал и методы. У пациентов с КРР и раком поджелудочной железы оценивалась эффективность детоксикационной алиментации. Нутриционную недостаточность уточняли по АВД, нутриционный риск — по NRI, саркопению — биоимедансометрией. Гематологические индексы интоксикации (индекс Кребса, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ) рассчитывали по известным формулам. Гепатологические параметры (общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, АДГ) и содержание мочевины и креатинина крови, а также электролитный ее состав определяли общепринятыми методиками, участие кишечника в детоксикации отслеживали по уровням цитрулина плазмы и активности кишечной микробиоты. Тяжесть состояния оценивалась по APACHE II, качество жизни — по ECOG. Результаты. Выявлена связь между показателями гомеостаза и эндотоксикоза, а также более положительная динамика при применении схем детоксикационного питания с добавлением Ремаксола. Заключение. При КРР T₃-T₄ целесообразно применять комбинацию нутриционных составов с дополнением гепатотропных фармаконутриентов, в частности ремаксола.

Ключевые слова: детоксикационное питание, Ремаксол, нутрициология.

Summary

Infusion-nutrient accompanying therapy provides prevention of metabolic complications and their nutrient correction in oncopatients with colorectal cancer (CRC) and pancreatic cancer. Material and methods. In patients with CRC and pancreatic cancer the effectiveness of detoxification alimentation was evaluated. Nutritional deficiency was specified by alimetal-volemic diagnoses (AVD), nutritional risk-by NRI, sarcopenia by bioimedansometry. Hematological indices of intoxication (Krebs index, leukocyte index of intoxication) were calculated according to known formulas. Hepatological parameters (total protein, albumin, bilirubin, ALT, etc.) and the content of blood urea and creatinine, electrolytes were determined by conventional methods, the participation of the intestine in detoxification was monitored by plasma citrulline levels and activity of the intestinal microbiota. The severity of the condition was assessed by APACHE II, the quality of life by ECOG. Results. The relationship between indicators of homeostasis and endotoxycosis, as well as more positive dynamics in the application of detoxification regimens with the addition of Remaxol. Conclusion. In CRC T₃-T₄, it is advisable to use a combination of nutrient compositions with the addition of hepatotropic pharmacnutrients, in particular, Remaxol.

Key words: detox diet, Remaxol, nutrition science.

Целью сопроводительной нутриционной поддержки (НП) при опухолях пищеварительного тракта является профилактика метаболических осложнений и использование возможностей нутриционной реабилитации и нутриционной коррекции в борьбе с ними. Существуют три направления сопроводительной нутриционной коррекции: 1) базовая сопроводительная нутритивная коррекция пациентов с онкопатологией в целом; 2) нутриционная реабили-

тация пациентов с онкопатологией и сопутствующими заболеваниями; 3) нутриционная помощь паллиативным пациентам.

В каждом из направлений учитываются известные к настоящему времени основные метаболические синдромы, характерные для онкопациентов. Так, из особенностей метаболического ответа при раке следует отметить, что фаза ebb может не иметь очерченной клинической картины и при выраженном окислительном

стрессе и угнетении CARS быстро перейти во flow-фазу. Присутствие синдрома анорексии-кахексии (CACS) со снижением аппетита, массы тела более чем на 5% за 6 месяцев, ИММ приводит к различной степени тяжести прекахексии, кахексии или даже рефрактерной кахексии (от 0 до 100 баллов). Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, выражающийся в реакции мышечного протеолиза, саркопении, повышении уровня цитокинов, росте энергетических

и пластических потребностей, высокой скорости окисления липидов, толерантности организма к ПВ в целом при снижении скорости окисления глюкозы и росте белковых потерь (потери Рт до 6 г в сутки соответствуют первой степени, 12 г в сутки — второй и более 12 г в сутки — тяжелой степени), что отражается в ИНР [1]. Благодаря работам Ю. М. Гальперина, А. М. Уголева и их соратников (Л. Н. Костюченко, Т. З. Ивановой, М. В. Уденской, М. Я. Симонова и др.) выделен также синдром кишечной недостаточности и определены фундаментальные основы энтеральной зондовой алиментации (принцип химусоподобия наиболее усвояемых рационов, оптимальная их осмотичность, глубина гидролиза, соотношение питательных компонентов, допустимое соотношение воды и сухого остатка в смесях, а также сохранность процессов гетерофазного полостного пищеварения на флоккулах, необходимость коррекции микробиоты кишечника и др.). В целом процессы мышечного катаболизма и механизмы протеолиза описаны в целом ряде исследований [2, 3 и др.], выявивших пути деградации белка, мышечного истощения за счет убиквитин-протеасомной системы [4, 5], белка дистрофина, ферроптоза, цитоплазматической гипоксии и др. В выборе составов для нутриционного сопровождения существенную роль играют и сведения о метаболизме опухолевой клетки. Например, нормальная клетка может усвоить гликоген, а раковая — глюкозу; нормальные клетки мало поглощают фолат, а раковые имеют рецепторы для захвата этого витамина и жадно его поглощают; раковые клетки поглощают бор в 3–4 раза больше, чем здоровые клетки и т.д. Прогностически важную роль, как и значение в выборе нутриционной коррекции, играет уровень общей и внеклеточной воды организма (рост прогностически неблагоприятен и часто свидетельствует о рефрактерности усвоения нутритивентов). Особенности онкопроцесса, важными для расчета НП, особенно в условиях паллиатива, оказались также стадия опухолевого процесса [6], тип (объем) выполненной операции [7], ис-

ходный нутриционный статус, фаза канцерогенеза (инициация, промоция, прогрессия) [6], режим проводимой химиотерапии [8, 9], при неверной тактике НП вызывающие метаболические осложнения, побочные явления и оказывающие токсический эффект. Все это способствовало возникновению новых направлений нутриционной сопроводительной терапии в комплексном лечении опухолей.

Материал и методы

Опираясь на данные литературы о новых направлениях сопроводительной нутритивной поддержки онкологических больных и результаты собственных наблюдений, мы выделили группы пациентов: 1) с низким нутриционным риском (НР), нуждающихся только в хирургической реабилитации; 2) оперированных пациентов со средним НР, получающих химиотерапевтическую коррекцию и продолжающих сохранять относительно удовлетворительное качество жизни; 3) группу пациентов с низким НС и крайне высоким НР (тяжелые паллиативные пациенты). В каждой группе нами оценивалась эффективность детоксикационной алиментации с применением специальной программы. При этом нутриционную недостаточность оценивали по АД, нутриционный риск — по NRI, саркопению — биоимедансометрией. Гематологические индексы интоксикации (индекс Кребса, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ) рассчитывали по известным формулам. Гепатологические параметры (общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, ЛДГ) определяли общепринятыми методиками. Участие кишечника, его возможности в плане детоксикации отслеживались по уровням цитрулина плазмы и активности кишечной микробиоты (по результатам изучения короткоцепочечных жирных кислот копрофильтрата [КЦЖК]). Кроме того, исследовались содержание мочевины и креатинина крови, а также электролитный ее состав. Тяжесть состояния оценивалась по АРАСНЕ II, качество жизни — по ECOG. Для объективизации полученных результатов использовались математические методы их оценки — факториальный анализ и метод вариационной статистики с применением критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Для персонализированного создания программ сопроводительной НП на первом этапе по данным литературы о метаболических осложнениях НП и на основании результатов собственных исследований мы выработали критерии, позволяющие сформировать группы пациентов, требующие определенных рекомендаций. Так, характеризуя метаболические осложнения вследствие неадекватной алиментационной коррекции, можно отметить встречающийся в 30–32% случаев дефицит неэстерифицированных жирных кислот (НЕЖК), необходимых для синтеза фосфолипидов и важных в первую очередь для построения клеточных структур, в том числе митохондрий, который развивается уже через 2–3 дня парентерального питания (ПП) без использования липидов, то есть необходимо 1–2% от калорической потребности обеспечивать этими веществами [10]. В то же время следует помнить об угрозе синдрома жировой перегрузки (весьма грозной метаболической патологии с развитием гиперлипидемии, лихорадки, гепато- и спленомегалии, анемии, лейкопении, тромбоцитопении, нарушения коагуляции, гемолиза и ретикулоцитоза, отклонения функциональных печеночных тестов), часто связанного с ятрогенными триглицеридемиями при назначении жировых эмульсий без учета противопоказаний к их назначению (билирубин более 90, липоидный нефроз, гипогликемия, декомпенсированный СД и др.). Возможно развитие наведенной азотемии и гипераминоацидемии, когда показаны среды направленного действия (аминостерил-гепа и др., содержащие L-орнитин-L-аспартат). Не следует забывать и о прогностически неблагоприятном у онкопациентов росте уровня внеклеточной воды. При крайне высоком НР у паллиативных пациентов отмечается, по нашим данным биоимедансометрии, и рост уровня общей воды [11]. Ятрогенные дисгликемии встречаются реже, так как выявленная инсулинорезистентность даже при хирургическом диабете предусматривает обязательную консультацию эндокринолога [12, 13, 14].

В отдельных случаях у наблюдаемых возникали дизэлектролитемии (дефицит или перегрузка железом, дисбаланс кальция, магния, селена, цинка). В наших наблюдениях у пациентов с колоректальным раком (КРР) встречались чаще корригируемые железодефицитные состояния, тактика при которых нами описана в ряде работ [7, 15]. Учитывая, что в средах ПП нет микро- и макроэлементов, следует обращать внимание и на этот факт при назначении программ сопроводительной нутриционной терапии. Одно из значимых направлений современного нутриционного сопровождения в онкологии — иммунонутрициология [16, 17, 18 и др.], диктующая необходимость включать в структуру сопроводительной нутритивной коррекции (наряду с традиционными компонентами) соединения с доказанным иммуномодулирующим действием (табл. 1), — как минимум, аргинин, омега-3 жирные кислоты, РНК и др.).

Аминокислоты
Аргинин
Валин
Глутамин
Лизин
Метионин
Цистеин

Нуклеотиды
Аденин
Гуанин
Тимин
Цитозин

Аминокислоты
Глутамин
Лейцин
Метионин
Треонин
Цистеин

Полиненасыщенные жирные кислоты
Омега-3
Омега-6

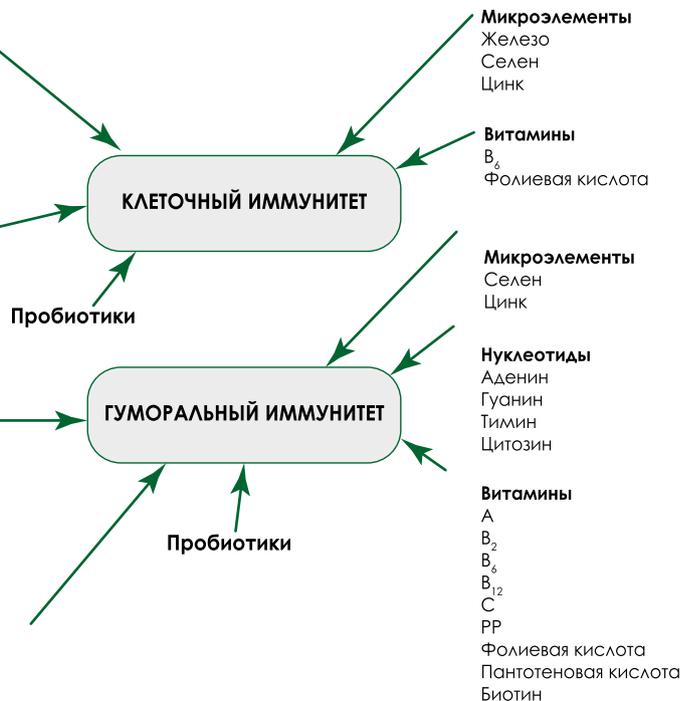


Таблица 2
Изменения анатомо-функциональных соотношений органов и систем организма при различных видах панкреато-дуоденальной резекции

Виды ПДР	Особенности хирургической операции	Особенности физиологических сдвигов и нутритивно-метаболических нарушений	Инфузионно-нутритивная коррекция
Стандартная ПДР	Удаляются треть — две трети желудка, двенадцатиперстная кишка (полностью или частично до брыжеечных сосудов, а после пересечения культи кишки («уходит») под эти сосуды), головка поджелудочной железы (ПЖ) с крючковидным отростком, желчный пузырь, дистальная часть желчного протока. В удаляемый комплекс входят супра- и инфрапилорические передние панкреатодуоденальные лимфоузлы, узлы по ходу общей печеночной артерии и холедоха	Желчные кислоты и их энтерогепатическая циркуляция претерпевают изменения, панкреатические ферменты, обычно поступающие в тонкую кишку, практически не принимают участия в пищеварительном процессе из-за их недостатка	Включение в структуру инфузионно-нутритивного лечения гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота и аналоги). Диазон на ранних этапах реабилитации, в кишку — панкреатические ферменты, соматостатин и (или) аналоги. Антибиотики, 5-фторурацил, фибриновый клей. Корректоры микробиоты
МРПЖ	Объем удаляемой ткани ПЖ за счет тела железы составляет 20–30% (головка, продуцирующая основной объем секрета, сохраняется, секрет хвоста железы поступает непосредственно в тощую кишку, так как культю ПЖ анастомозируют с желудком или кишкой)	Панкреатические ферменты, поступающие в тонкую кишку, принимают участие в пищеварительном процессе. С этим связано быстрое купирование симптомов внешнесекреторной недостаточности	Диазон, реконван. Профилактика демпинг-синдрома
ПСПДР	Пилорус, часть двенадцатиперстной кишки и желчный пузырь не удаляются. <i>Контраргументы:</i> не удаляются супра-, инфра- и ретропилорические лимфоузлы, послеоперационный период в 25–50% случаев осложняется гастростазом, в 5–12% — пептическими гастродуоденальными язвами [22, 23]	Более адекватные переваривание и моторика (переход пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку и, по-видимому, частичное сохранение флоккулообразования, снижение частоты секреторной диареи и демпинг-синдрома, сохраняются более благоприятные условия для декомпрессии желчных протоков), практически отсутствуют нейрогуморальные нарушения [24–26 и др.]. Удаление ДПК при ПСПДР как хемосенсорной зоны, выпадение основной кишечной фазы секреции, места приложения действия панкреатических ферментов и продуцента гастроинтестинальных гормонов также приводят к нарушению деятельности пищеварительно-транспортного конвейера, но в значительно меньшей степени, чем при стандартной ПДР	В связи с этим энзимотерапия выступает в заместительной и корригирующей роли. [20, 21]. Расщепленные смеси + флоккулы + кишечные ферменты. Контроль интестинальных гормонов и коррекция. Корректоры микробиоты. Профилактика демпинг-синдрома

Таблица 3
Группы пациентов в зависимости от характера метаболических сдвигов, выявленных на основании параметров алиментационно-волеимического диагноза

3 группы пациентов

Пациенты, подвергшиеся радикальному хирургическому и (или) комплексному лечению	Пациенты, получавшие только паллиативную помощь	Пациенты, находившиеся на момент исследования на различных схемах химиотерапии
<p>Снижение ЖЕЛ и резервов дыхания ниже 60 % как прогностический сложный п/о периода</p> <p>Вторичный иммунодефицит различной степени выраженности</p> <p>Снижение ФВ сердца ниже 50% 3–8 баллов по АРАСНЕ</p> <p>Потребности около 90 г/сут белка, энергопотребности 2500–2600 ккал/сут</p> <p>Дефицит циркулирующего белка, невыраженный дефицит соматических белков</p> <p>ПИФ и ЛСФ практически не определяются и др.</p>	<p>Дефицит жидкости в тканевом секторе</p> <p>Дефицит циркулирующих калия, магния, цинка</p> <p>Снижение общей липидной массы</p> <p>Снижение соматического белка ИНТОКСикационный синдром (степень интоксикации, как правило, средняя)</p> <p>Печечно-почечная дисфункция. Степень тяжести 8–9 по АРАСНЕ.</p> <p>Потребности в белке 110–120 г/сут</p> <p>Энергопотребности 3500–4000 ккал/сут</p> <p>Нарушение активности кишечной микробиоты</p> <p>Угнетение пищеварительно-транспортной функции</p> <p>Шкала Карновского более 50</p> <p>Молекулярные маркеры (ПИФ высокий при ЛСФ в норме)</p>	<p>Синдром кишечной недостаточности</p> <p>В ряде случаев — наличие стом</p> <p>Молекулярные маркеры (повышенный липолиз, повышенный катаболизм мышечного белка при сниженном его синтезе в мышцах)</p> <p>Шкала Карновского 40 и более баллов</p> <p>АВД более 33 (чаще 42) баллов</p> <p>Эндотоксикоз (может быть 1, 2 или 3 степени, чаще 2 степени)</p> <p>Потребности около 1700–2000 ккал/сут, протеиновые потребности 78–84 г/сут</p> <p>Печечно-почечная дисфункция различной выраженности</p> <p>Дефицит жидкости</p> <p>Снижение соматического белка, висцерального</p> <p>Снижение общих липидов</p> <p>Дефицит железа, калия</p> <p>Тяжесть 12 и более по АРАСНЕ</p>

Примечание: первая группа — пациенты с низким и средним НР; вторая — пациенты с высоким НР, подвергшиеся химиотерапии; третья группа — пациенты с высоким НР, нуждающиеся только в паллиативной нутритивной поддержке.

Несомненно, основным принципом НП является персонализация [7, 11]. При этом ряд авторов (в том числе и мы) рекомендуют особое внимание уделять функциональному резерву (ФР) органов, лимитирующих усвоение. Так, нами в ранее выполненных работах показано, что при угнетении функций функций кишечника, в частности при раке кишечника, следует выбирать тактику постепенного нагнетания пищевой нагрузки (вначале применять солевые энтеральные растворы, затем частично расщепленные составы, лишь потом постепенно переходить к сбалансированным смесям и высокобелковым высокоэнергетическим рационам (IASGO, 2018).

При выборе программ сопроводительной НП следует также обратить внимание на характер и объем оперативного вмешательства [7]. Например, при выполнении различных видов панкреато-дуоденальной резекции (ПДР) изменяются анатомо-функциональные соотношения органов и систем организма (табл. 2).

Как видно, при выполнении стандартной ПДР, когда удаляются треть — две трети желудка, двенадцатиперстная кишка (полностью или частично до брыжеечных сосудов, а после пересечения культи кишки «уходит» под эти сосуды), головка поджелудочной железы (ПЖ) с крючковидным отростком, желчный пузырь, дистальная часть желчного протока), нутритивная программа должна пополняться пищеварительными ферментами, корректорами микробиоты и регуляторами энтерогепатической циркуляции, мерами профилактики демпинг-синдрома. При пилоросохраняющей ПДР программа НП может быть более мягкой. Нами при выборе программы сопроводительной коррекции учитывалось также влияние на нутритивный статус сопутствующих заболеваний и примененных препаратов для их лечения. Например, при введении нутритивных смесей в сочетании с анальгетиками опиоидного действия следует учитывать тормозное действие последних на перистальтику и, как следствие, на процессы всасывания. Поэтому в состав нутритивных

программ целесообразно вводить составы с пищевыми волокнами — ПВ (лактозула и др.). В плане ПН (подбора схем нутритивной коррекции) при оценке микробиома нам удалось выделить три типа его изменений, в зависимости от которых программа НП дополнялась соответствующими фармаконутриентами. При угнетении микробиоты в программу вводили мукофальк или актофлор С, при демпинг-подобном синдроме — корректоры двигательной активности, при СИБР — нифуроксозид или аналоги.

При оценке метаболических параметров у пациентов с КРР и раком головки ПЖ выделены три группы пациентов, каждой из которых соответствует определенная степень нутритивного риска НР (табл. 3). Эти нарушения позволяют выбирать персонализированные программы НП для выделенных групп. В каждой из групп проявляется ведущий симптомокомплекс, определяющий необходимость дополнительной фармакоррекции в структуре НП.

Так, видно, что во второй и третьей группах особо выделяется интоксикационный синдром, определяющий в значительной степени тяжесть состояния, качество жизни и другие функции организма и потребности в нутриентах. Интоксикация, развивающаяся при онкологии, наступает практически у каждого больного. Связано это с тем, что при злокачественных новообразованиях нарушаются процессы нормального метаболизма, и в тканях и биологических жидкостях организма накапливаются токсические эндогенные элементы. Эндогенное отравление при онкологии обусловлено одновременным влиянием на организм сразу нескольких провоцирующих факторов: а) нарушением процессов метаболизма; б) распадом злокачественной опухоли; в) накоплением применяемых во время лечения лекарственных препаратов; г) выделением опухолями специфических веществ (PIF и др.), иммуносупрессантов; д) осложнениями химио- или лучевой терапии; е) ятрогенными, связанными с недоучетом метаболических осложнений нутритивной коррекции. Понятно, что причиной возникновения интоксикации организма при онкологии на ранних стадиях является циркуляция продуктов метаболизма клеток

Таблица 4

Некоторые электролитные и обменные нарушения, проявляющиеся в крови при распаде опухоли

Увеличение содержания мочевой кислоты	Оседание кристаллов мочевой кислоты в канальцах почек может закончиться острой недостаточностью почек. Процесс усугубляют обезвоживание и лактацидоз
Увеличение содержание фосфатов	Увеличение уровня фосфатов в крови сопровождается снижением уровня кальция. Такие изменения приводят к повышению нервной возбудимости и судорогам. Фосфат кальция, откладываясь в почках, также провоцирует нарушение почечной функции
Увеличение содержание калия	Избыток калия опасен вероятностью сбоя в работе сердца (нарушается ритм), что может закончиться смертью

Продукты метаболизма распадающейся опухоли повреждают мембранные структуры клеток (нормальных) различных органов. Происходит окисление жиров. Образуются опасные частицы — свободные радикалы. За счет этого у больных, страдающих раком, отмечается склонность к гемолизу (разрушению) эритроцитов и снижается уровень гемоглобина

новообразования в крови, на поздних стадиях — распад опухоли. К этому добавляются интоксикационные эффекты химио- и лучевой терапии и возможные общехирургические осложнения. При распаде опухоли в крови происходят следующие электролитные и обменные нарушения (табл. 4): увеличивается содержание мочевой кислоты (оседание кристаллов мочевой кислоты в канальцах почек может закончиться острой недостаточностью почек, процесс усугубляют обезвоживание и лактацидоз); увеличивается содержание фосфатов в крови (увеличение уровня фосфатов в крови сопровождается снижением уровня кальция, что приводит к повышению нервной возбудимости и судорогам, а фосфат кальция, откладываясь в почках, также провоцирует нарушение почечной функции); растет содержание калия в крови (избыток калия опасен вероятностью сбоя сердечного ритма). Продукты метаболизма распадающейся опухоли повреждают мембранные структуры нормальных клеток различных органов, инициируется перекисное окисление жиров, образуются опасные частицы — свободные радикалы. За счет этого у больных, страдающих раком, отмечается склонность к гемолизу (разрушению) эритроцитов и снижается уровень гемоглобина. При интоксикации организма у онкологических больных наблюдаются головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, неустойчивый стул, пониженный аппетит; общая слабость, быстрая утомляемость, сонливость; ощущение перебоев в сердце, тахикардия, перепады артериального давления, снижение массы тела; возможно появление одышки; бледность кожи, акроцианоз (посинение кончика носа, ушей), синюшность губ; признаки почечной и печеночной недостаточности; в крови повышается ко-

Таблица 5
Нутриционный диагноз

1. Внешние признаки метаболических нарушений
2. Антропометрия (ТКЖС, недостаточность висцерального и соматического жира по номограммам)
3. Дефициты основных компонентов плазмы
4. Соматометрия (обмен, водные разделы, ИММ)
5. Тяжесть состояния по АРАСНЕ и наличие и уровень кахексии, фаза метаболического ответа (катаболизм в ebb- или flow; анаболизм эуболизм), выраженность синдрома гиперметаболизма/гиперкатаболизма (по стадии распада белка)
6. Нутриционная недостаточность в баллах по АВА с учетом ФР органов, лимитирующих усвоение; степень интоксикации
7. Потребности
8. Сопутствующие нозологии, лимитирующие выбор нутритивных сред
9. БЭН (E-46)
10. Саркопения (M 62.84)
11. Нутриционный риск
12. Рекомендации по режимам клинической алиментации (ПП, ЭП смешанное и в каком темпе реабилитации)

личество лейкоцитов и СОЭ, снижается уровень белка, эритроцитов, возникают и другие изменения.

Поэтому особенно актуально использовать для диагностики метаболических нарушений известный современный нутриционный диагноз, структура которого приведена в табл. 5.

Применение полного обследования нутриционных параметров позволяет оценить функциональные возможности, функциональный резерв органов, лимитирующих усвоение нутриентов и обеспечивающих метаболическую безопасность и профилактирующее развитие интоксикации.

При этом модуляция детоксикационного ответа осуществляется за счет следующих основных механизмов:

1) монооксигеназной системы печени; 2) специфической и неспецифической иммунной систем; 3) выделительных систем почек, кишечника, легких. Заниматься профилактикой раковой интоксикации довольно сложно. Необходимо регулярно следить за содержанием электролитов, функцией печени и почек, контролировать уровень гемоглобина и свертывающую способность крови. Помимо употребления жидкости в достаточном объеме, своевременного опорожнения кишечника, контроля состояния сердечной деятельности показано детоксикационное питание — еще одно новое направление онконутрициологии. Для оценки тяжести раковой интоксикации применяют стандартные показатели, используя при этом различные шкалы. Некоторые из них приведены в табл. 6.

Известны также шкалы оценки степени тяжести гепатотоксичности и частоты гепатотоксических реакций при применении различных противоопухолевых препаратов [9]. Наряду с перечисленными показателями могут потребоваться данные о состоянии различных органов и систем больного с раковой интоксикацией, полученные при проведении ЭКГ, анализов мочи, анализов крови на гормоны и других исследований. Выделение при этом степени интоксикации (по различным классификациям) позволяет проводить персонализированную коррекцию возникших нарушений, особое место среди которых занимает снижение влияния гепатотоксических эффектов (табл. 7), в том числе при применении различных противоопухолевых препаратов (табл. 8).

По степени тяжести интоксикация при онкологии делится на: легкую, которая хорошо поддается терапии и может самостоятельно пройти через несколько

Определение степени тяжести эндотоксикоза (по В. Н. Чернову и соавт.)

Критерии	Степень интоксикации		
	I	II	III
1. Частота пульса, уд/мин	До 110	110–130	Более 130
2. Частота дыхания, раз/мин	До 22	23–30	Более 30
3. Нарушения функции центральной нервной системы	Лёгкая эйфория	Заторможенность, психомоторное возбуждение	Интоксикационный делирий
4. Суточный диурез (мл) или почасовой диурез (мл/кг/ч)	Более 1000,0 >7	800–1000,0 0,7–0,5	Менее 800,0 <0,5
5. Перистальтика кишечника	Вялая	Отсутствует, стимуляция малоэффективна	Отсутствует
6. ЛИИ, усл. ед. (в норме 1,5±0,5)	Менее 3	3–6	Более 6
7. Мочевина сыворотки крови, ммоль/л (норма 6,64 ±0,47)	<10,0	10,0–12,9	>13
8. Миоглобин, мг/л	<512	512–1024	>1024
9. Концентрация СМП крови (г/л)	<3	3,0–6,0	>6,0
10. ЦИК, усл. ед.	<110	110–150	>150

Маркеры эндогенной интоксикации

- **Лейкоцитоз** (увеличение количества лейкоцитов в венозной крови более 10×10^9 /л)
- **Лейкоцитарный индекс интоксикации /ЛИИ/** (Кальф-Калиф Я.Я., 1941)/N = от 0,3 до 1,5/
- **Ядерный индекс интоксикации /ЯИИ/** (Даштаец Г.А., 1978). При ЯИИ= 0,05-0,08 состояние больного оценивается как удовлетворительное; при ЯИИ = 0,3-1,0 – средней степени тяжести; более 1,0 - тяжелое

Показатель	Степень эндогенной интоксикации		
	I	II	III
Билирубин, мкмоль/л:			
общий	12,3±0,01	17,46±0,001	17,7±0,01
прямой	5,4±0,05	8,1±0,07	9,4±0,01
непрямой	6,9±0,03	9,3±0,01	8,4±0,01
Мочевина сыворотки крови (норма 6,64±0,47 ммоль/л)	7,47±0,52	10,1±0,69	16,34±1,8
Общий белок, г/л	71,3±0,01	62,5±0,01	58,4±0,016
Трансаминазы, ммоль/(ч*л)			
АСТ	0,4±0,01	0,6±0,02	0,97±0,002
АЛТ	0,38±0,004	0,58±0,01	1,1±0,01
ЦИК, усл. ед.	30,1±0,06	36,3±0,001	78,8±0,02
НТ, ед. 1 мл	23,3±0,02	49,2±0,003	57,3±0,02
СМ, усл. ед. при 280 нм	0,283±0,001	0,57±0,002	0,775±0,002
СМ, усл. ед. при 254 нм	0,312±0,0003	0,704±0,0003	0,981±0,0001
Концентрация среднемолекулярных пептидов (норма 0,182±0,015 усл. ед.)	0,266±0,03	0,4±0,06	0,535±0,06
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ, норма 1)	3,1±0,4	5,4±0,07	6,8±0,03
Лимфоцитарный индекс интоксикации (ЛФИИ, норма 1,3±0,5)	1,3±0,5	8,7±0,7	11,6±0,4
Параметрический тест (норма 18,1±2,44 мин.)	16,4±0,66	12,1±0,87	9,64±0,81

Оценка тяжести эндогенной интоксикации (В. К. Гостищев)

Клинический признак	Степень интоксикации		
	1	2	3
Сознание	Сохранено, эйфория	Сопор, ступор, психомоторное возбуждение	Сопор, делирий, кома (I–III степени)
ЧСС, мин.	До 110	110–130	Более 130
Частота дыхания, мин.	До 22	До 30	Более 30
Цвет кожных покровов	нормальный	Бледный	Землистый, акроцианоз, гиперемия
Температура тела, °С.	До 38	Выше 38	35–40
ЛИИ (N до1)	1–3	3–5	Более 5

Таблица 7

Степени тяжести гепатотоксичности

National Institute of Health Drug Induced Liver Injury (DILI)

- Степень 1 (минимальные повреждения) — изолированное повышение АЛТ и (или) ЩФ.
- Степень 2 (умеренные повреждения) — повышение билирубина и коагулопатия.
- Степень 3 (серьезные повреждения) — госпитализация.
- Степень 4 (острая печеночная недостаточность) — дисфункция других органов, тяжелая энцефалопатия, почечная недостаточность.
- Степень 5 — смерть или трансплантация печени.

дней после начала; средней тяжести — длительное воздействие на системы и органы с развитием осложнений; тяжелой степени — опасная форма, при которой поражению подлежат все органы и системы, опухоль в это время распадается интенсивнее, приводя к гибели больного. Чаще всего на завершающих стадиях онкопатологии развивается общая интоксикация тяжелой степени.

Нами при оценке возможностей детоксикационной алиментации, в частности при КРР в стадиях T₃–T₄ при-

менялись интоксикационные индексы Кребса, Гаркави и др. Детоксикационное питание дополняли препаратами гепатотропного действия, в частности вводили в структуру программ НП Ремасол в качестве фармаконутриентной составляющей. Следует отметить, что традиционно лечение раковой интоксикации — симптоматическое, включающее, как правило, противорвотные (метоклопрамид, домперидон, ондансетрон, мегас или др.), слабительные средства (лактолоза, препараты сенны,

форлак, касторовое масло, гутталакс, вазелиновое масло), клизмы (при неэффективности слабительных препаратов), сорбенты (полисорб, энтеросгель, полифепан, активированный уголь), препараты железа при анемии (Сорбифер Дурулес, Мальтофер, Феррум Лек, Монофер), обезболивающие (НПВС), антиаритмические, седативные средства, энтеросорбцию, при наличии тяжелых электролитных нарушений — гемодиализ или плазмаферез. Однако к настоящему времени исследованы некоторые факторы диеты, влияющие на эндогенную продукцию N-нитрозокомпонентов, многие из которых обладают выраженной канцерогенной и мутагенной активностью. Так, показано, что добавление в пищу бифидогенных факторов (факторов, способствующих росту бифидобактерий), олигосахаридов сои приводит к значительному снижению содержания общих N-нитрозокомпонентов в фекалиях крыс в сравнении с пищей

без добавки данного фактора [28, 29]. Выявлена детоксикационная роль белка натуральных продуктов за счет специфической системы биоадсорбции для глутатиона липидов омега-3, углеводов через образование глюкуроновой кислоты и НАДФ-Н [30, 31]. Имеются ряд рекомендаций по использованию натуральных нутриентов в зависимости от фазы канцерогенеза (табл. 9).

В последние годы появилась метаболическая эррология — наука о метаболических осложнениях (в том числе ятрогенных), к которым можно отнести синдром жировой перегрузки, дефицит НЭЖК [32], наведенную азотемию и гипераминоацидемию, дизгидрии, ятрогенные дизгликемии [12, 33], тяжелую резистентную к коррекции БЭН [13, 34 и др.], дизэлектролитемии (в том числе весьма опасный дефицит циркулирующего калия, натрия, магния и др., железодефицит или гемосидероз, дефицит других электролитов и микроэлементов и т.д.). В результате таких осложнений возникают как различные дефицитные состояния, так и интоксикационные синдромы. Одним из направлений метаболической эррологии является детоксикационное питание — детоксикационная нутриционная коррекция,

Таблица 8
Частота проявлений гепатотоксичности при химиотерапии противоопухолевыми препаратами [27]

Препараты	Частота гепатотоксичности, %
Цитарабин	44–100
Флуорозедоксиуридин	42–100
Оксалиплатин	до 80
CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил)	до 77
Нитрозомочевина	15–67
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан	до 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10–30
Пентостатин	19
Препараты платины	до 15
Аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10
Винкаалколоиды	до 7–8
Антрациклины	до 5

особенно необходимая пациентам с онкозаболеваниями пищеварительного аппарата. Нами в структуру НП пациентов с высоким и крайне высоким НР в тяжелой стадии интоксикации, как указывалось выше, вводились препараты гепатотропного действия, в частности Ремаксол. Ремаксол вводили от 3 до 6 дней по 400,0 в сутки со скоростью 40 капель в минуту. Получен некоторый положительный эффект (табл. 10).

Для объективизации показателей эндотоксикоза на данном этапе работы

мы попытались дать сравнительную количественную оценку его выраженности с привлечением математических методик (табл. 11). Для количественной характеристики признаков использовался показатель, отражающий процентное отклонение от нормы исследуемого параметра: $\Delta\% = \left(\frac{B-A}{A}\right) 100\%$, где А — начальное, В — измененное значение оцениваемого параметра, $\Delta\% 1$ — по отношению к показателям нормы, $\Delta\% 2$ — по отношению к контролю (группа сравнения).

Таблица 9
Некоторые рекомендации в зависимости от фазы канцерогенеза

ФАЗА ИНИЦИИ			
<p>Встречающиеся мутации</p> <p>Мембранные: АМК, ФЛ, НЕЖК, витамин Е и др.— масла физалиса, паслена</p> <p>Метаболические антимуагены: Р-450 (1-я фаза детоксикации): сульфиды, их оксиды чеснока, лука, лимонная кислота, эллаговая и галловая кислоты, флавоноиды чая и пр.;</p> <p>Репарационные: женьшень, левзея, зоеутерококк, Zn, Co, Se, ванилин и др.)</p>	Мембранные антимуагены	Аминокислоты	Рыба, мясо, молочные продукты, овощи
		Полиненасыщенные жирные кислоты	Подсолнечное, оливковое, тыквенное, кукурузное масла
		Витамин Е	Фрукты, овощи, отруби, растительные масла
		Изотиоцианаты крестоцветных	Капуста, редька, хрен, репа, редис, горчица, брокколи
	Метаболические антимуагены	Тиогликозиды, индолы	Репа, редька, редис, брюссельская капуста
		Монотерпены	Цитрусовые, мята, тмин, валериана
		Растительные фенолы (танины галловой кислоты)	Темный виноград, орехи, клубника, малина
		Полифенолы	Чай, вино, виноград
		Флавоноиды	Шиповник, петрушка, рябина, брусника, лук, смородина, клюква, виноград, черника
		Куркумин	Куркума, васоби
		Кумарины	Сельдерей, петрушка, пастернак, инжир
		Хлорофилл	Зеленые овощи, зелень
		Изофлавоны	Соя
		Антиоксиданты (карнозин, витамины А, С, Е, селенресвератрол, убихинон)	Овощи, фрукты, ягоды, зелень, продукты животного происхождения
	Репарационные антимуагены	Цианамальдегид и др. альдегиды	Ваниль, кукурузное, хлопковое, подсолнечное, соевое масло
		Соли кобальта	Лук, капуста, томаты, салат, картофель, черная смородина
Селен		Морепродукты, рис, пророщенная пшеница	
Сесквитерпеновые лактоны и гликозиды		Женьшень, левзея, элеутерококк	
Панаксозиды		Левзея	
Диаллил-сульфид		Чеснок	
Магний		Орехи, овощи, крупы	
Витамины А, С, РР			

ФАЗА ПРОМОЦИИ			
Факторы транскрипции, свободные радикалы, белки Bcl-2, апоптоз	Индукторы апоптоза	Лектины	Иван-чай, фасоль, горох
		Цитохром С	Сердце крупного рогатого скота, свиней
		Кофеин	Чай, кофе
		Полиненасыщенные жирные кислоты	Растительные масла
		Панаксозиды	Женьшень
		Сульфوران	Брокколи, хрен, васоби
		Протеаза	Мясо, сычуг, поджелудочная железа, семенники половозрелых животных, киви, папайя, инжир, имбирь, ананас
		Селен	Чеснок, лук-порей, бразильский орех, соя, рыба, отруби, пшеница
		Куркумин	Имбирь, куркума, тыква
		Ресвератрол	Овощи и фрукты(кожица винограда), красное вино
		Витамин D	Рыбий жир, желток куриного яйца, сельдь, лосось, сливочное масло
		Тритерпеновые сапонины	Женьшень
		Фукоидан	Фукус
		Гинестеин	Соя, кукуруза, люцерна, лен, солодка, клевер, женьшень, шпинат, брокколи, хмель, злаки
	Полифенолы	Чай, вино, виноград	
ФАЗА ТОКСИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА			

Таким образом, детоксицирующая НП с Ремаксолом позволяла более эффективно снижать нарастание нарушений в системе гомеостаза, а частота гепатотоксических осложнений химиотерапии, как и в литературных данных, варьировала от 14,3 до 100,0%. При этом, как видно из факториального анализа, для дальнейшего совершенствования детоксикационных мероприятий может быть использована не только гепатопротективная коррекция, но и нутритивная,

направленная на механизмы кишечной детоксикации, что, как известно, связано с циклом превращений орнитина-цитруллина в безопасную мочевины, а также детоксицирующим эффектом белков, липидов. Таким образом, положительный эффект Ремаксоло, по-видимому, был связан не только с удачно подобранным комплексом веществ, входящих в данный препарат и обеспечивающих онкопротекторное гепатотропное действие (табл. 12), но и с сочетанным

детоксицирующим влиянием алиментационных составов, содержащих белки, омега-3 жирные кислоты, корректоры микробиоты и иммунокорректоры. Это и позволяло, по-видимому, на протяжении длительного времени профилактировать метаболические осложнения при проведении базового лечения.

Выводы

1. При проведении НП у пациентов с раком головки ПЖ и КРР в стадиях T₃-T₄ целесообразно уточнять алиментационно-волемический диагноз и на основании полученных критериев выделять группы персонализированной НП (группу с низким НР и практическим отсутствием интоксикационного и болевого синдромов; группу оперированных пациентов среднего НР и средней степени интоксикационного синдрома, получавших химиотерапию и сохраняющих относительно активный образ жизни;

Таблица 10
Связь между нарушениями показателей гомеостаза и развитием эндотоксикоза (показателями эндотоксикоза) у пациентов с колоректальным раком в стадиях T₃-T₄, получавших традиционную схему неoadьювантной нутритивной поддержки и схему детоксикационного питания

Неoadьювантная НП при применении традиционной схемы (контрольная группа)			Неoadьювантная НП при применении схемы детоксикационного питания с введением Ремаксоло (группа наблюдения)		
Индекс Кребса	ИЛСОЭ	Индекс Гаркави	Индекс Кребса	ИЛСОЭ	Индекс Гаркави
4,00 ± 0,53 (при норме 1,80 ± 0,46)	1,61 ± 0,46 (при норме 1,48 ± 0,76)	2,30 ± 0,46 (при норме 0,30-1,12)	3,10 ± 0,49 (при норме 1,80 ± 0,46)	1,47 ± 0,46 (при норме 1,87 ± 0,76)	1,80 ± 0,41 (при норме 0,30-1,12)

Таблица 11
Лабораторные показатели у больных КРР в стадиях T₃-T₄ в зависимости от схемы терапии

Показатель	Норма	Группа наблюдения	Δ%1	Δ%2	Контрольная группа	Δ%1
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,5 ± 2,5	7,8 ± 1,9	20,0	-67,2	13,1 ± 1,8	101,00
Гемоглобин	120	91,0 ± 3,4	-24,1	-19,0	97,2 ± 2,9	6,37
Лимфоциты	4,1	3,2	-0,9		2,8	-39,00
Цитруллин плазмы, ед./мл	3,8	2,9 ± 1,8	-3		1,9 ± 1,8	34,10
Альбумин	45,0 ± 3,7	31,1 ± 2,9	-30,0	5,7	29,4 ± 1,7	76,00
Фазовый угол (по МЕДАСС)	4,2	6,7	59,5	-2,9	6,9	2,90
Внеклеточная вода	7,0	9,2 ± 1,9	31,0	-20,2	11,1 ± 1,7	58,20

Ремаксол для печени – время для жизни!



Препарат инициальной терапии
при поражениях печени
различного генеза

- способствует повышению эффективности химиотерапии
- способствует предупреждению токсических печеночных осложнений
- способствует улучшению качества жизни
- удобная схема применения: 4 дня 1 раз в день во время проведения ХТ и РЧА

включен в перечень*
ЖНВЛП

ПРОИЗВЕДЕНО
ПО GMP



РЕКЛАМА. Пер. № АСР-009341/09 от 21.08.2017

 **Полисан**

Инфузионный гепатотропный препарат

Таблица 12
Комплексное действие препарата Ремаксол
 (цит. по С. В. Оковитому, 2014)

1 ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА	- Антигипоксический эффект; - Энергизирующее действие; - Непрямое антиоксидантное действие;
2 МЕТИОНИН	- Образование S-аденозилметионина [SAM]; - Поддержание пула восстановленного глутатиона [GSH]; - Обезвреживание токсичных метаболитов лекарственных веществ; - Синтез фосфолипидов.
3 НИКОТИНАМИД	- Восстановительные биосинтезы в составе дегидрогеназ; - Детоксикация ксенобиотиков в печени; - Энергетический обмен; - Репаративные процессы.
4 ИНОЗИН	- Увеличение общего пула пуриновых нуклеотидов; - Образование макроэргов и вторичных мессенджеров; - Небольшое подавление активности ксантиноксидазы; - Уменьшение продукции высокоактивных форм и соединений O ₂ .
5 ПОЛИИОННЫЙ РАСТВОР	- Объем-зависимое детоксицирующее действие.
Выраженное влияние на проявление токсемии, холестаза и цитолиза. Мягкий антидепрессивный и антиастенический эффекты.	
Универсальный гепатотропный препарат для применения при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах.	

группу паллиативных пациентов, требующих лишь паллиативной нутриционной алиментации с учетом тяжелого интоксикационного и болевого синдромов).

2. Применение полного обследования нутриционных параметров позволяет оценить функциональные возможности, функциональный резерв органов, лимитирующих усвоение нутриентов и обеспечивающих метаболическую безопасность и профилаксирующее развитие интоксикации.
3. Включение в программу НП паллиативных пациентов, требующих детоксикационного питания, фармаконутриента Ремаксол позволяет снизить интоксикационные индексы Кребса, Гаркави, СОЭ даже при крайне высоком НР.
4. Введение корректоров микробиоты является еще одним из факторов детоксикации у пациентов с КРР в стадиях T₃-T₄.
5. Сочетание питательных составов, содержащих белки, липиды, микроэлементы с гепатотропными фармаконутриентами (Ремаксол, в частности), способствует профилаксии метаболических ослож-

нений при коррекции метаболического статуса у пациентов с КРР и раком поджелудочной железы.

Список литературы

1. Moore FA, Phillips SM, McClain CJ et al. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. Review article // *Nutr Clin Pract.* 2017; 32 (1_suppl). P. 1215-1275.
2. Zhou J, Zhang Y, Li QY, Cai ZH. Evolutionary History of Cathepsin L (L-like) Family Genes in Vertebrates. *Int J Biol Sci* 2015; 11 (9). P. 1016-1025. DOI: 10.7150/ijbs.11751.
3. Heyland DK, Weijs PJ, Coss-Bu JA et al. Protein Delivery in the Intensive Care Unit: Optimal or Suboptimal? // *Nutr. Clin. Pract.* 2017. 32 (1_suppl). P. 58S-71S.
4. Guttridge D. C. Making Muscles Grow by G Protein-Coupled Receptor Signaling / *Science Signaling.* 2011. Vol. 4, Issue 201, pp. pe45.
5. Fearon K. C., Glass D. J. & Guttridge D. C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. // *Cell metabolism.* 2012; 16 (2). P. 153-166.
6. Пилат Т. А., Кузьмина Л. П., Измерова Н. И. Детоксикационное питание. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 683 с.
7. Костюченко Л. Н. и соавт. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта. — М.: БОР-ГЕС. — 2019. — 320 с.
8. Добровольская Н. Ю., Николаев Л. А., Петрова М. В. и др. Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы. — // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология 2019; № 4 (57). — С. 6-9.
9. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. // под ред. М. И. Давыдова. — М., 2018-224 с.
10. Surani S. R., Ratnani I., Guntupalli B., et al. Severe insulin treatment with intravenous chromium in septic shock patients... // *World J. Diabetes.* — 2012. — Vol. 3. — Suppl. 9. — P. 170-173.

11. Kostyuchenko L. N., Kuzmina T. N., Dobrovolskaya N. Yu., Kruglov A. D., Lychkova A. E. — Материалы конгресса IASGO, 2018. — р. 221-222.
12. D'Amico M. et al. High glucose ventricular instability and increases vasomotion induces in rats. // *Diabetologia.* 2001; 44. P. 464-470.
13. Adolph M. Lipid emulsions in total parenteral nutrition — state of the art and future perspectives // *Clinical Nutrition.* 2001; 20 (4). P. 11-14.
14. AKE Recommendations: Enteral and Parenteral Support in Adults, 2000, Germany-Austria, p. 84.
15. Костюченко Л. Н., Михайлянц Г. С., Данилов М. А., Костюченко М. В., Круглов А. Д., Носкова К. К., Лычкова А. Э. Коррекция железодефицитных состояний при колоректальном раке средствами нутритивной поддержки. Выезной пленум РОХ и XIX Съезд хирургов Дагестана «Актуальные вопросы хирургии». 6-7 июня 2019 г., г. Махачкала.
16. Beisel W. R. History of Nutritional Immunology: Introduction and Overview / W. R. Beisel // *J. Nutr.* — 1992. — Vol. 122. — P. 591-596.
17. Santora R. (Molecular mechanisms of pharmaconutrients / R. Santora, R. A. Kozar // *World J. Surg.* — 2009. — Vol. 33. — N9. — P. 1815-1821.
18. Tran B., Gupta V., Strange N. et al. Immunonutrition and pre surgical wellness, critical elements in pathway improved outcomes... Congress Abstract. ASER, 2017.
19. Хорошилов И. Е. Клиническое питание и нутриционная поддержка. СПб., 2018. — 191 с.
20. Коротко Г. Ф. Желудочно пищеварение, его функциональная организация и роль в пищеварительном конвейере. Ташкент: Медицина, 1980. 219 с.
21. Коротко Г. Ф., Ковалевская О. В. Послеоперационная реабилитация больных с панкреатической недостаточностью // Ферментозаместительная терапия в абдоминальной хирургии: Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. — Волгоград: Москва, 2000. С. 11-13.
22. Данилов М. В., Федоров В. Д. Хирургия поджелудочной железы: рук. для врачей. Москва, 1995. 511 с.
23. Traverso LW. What are the problems associated with the surgical treatment of patients with pancreatic cancer? // *Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998; 5 (2): 138-42.
24. Кубышкин В. А., Вишневецкий В. А., Буриев И. М., Вуколов А. В. Важнейшие осложнения панкреатодуоденальных резекций // *Анналы хирургической гепатологии.* Межд. конф. хирургов-гепатологов стран СНГ. Киев, 1998. Т. 3. № 3. С. 230.
25. Мирошников Б. И., Лабазанов М. М., Макаревич Л. К. Опыт 110 панкреато-дуоденальных резекций // *Вестник хирургии.* 1997. Т. 156. № 6. С. 53-57.
26. Yeo C. J. Leak after Whipple resection: preventable? // *HPB Surg.* 1998; 11 (2): 133-6.
27. Давыдов М. И., Ганцев Ш. Х. Онкология. М., 2019. 920 с.
28. Rumney J., Rowland I. R., Saito Y., Hirachara T. // *Microb. Ecol. Health and Disease.* — 1994. — V. 7, N. 1. — P. 600.
29. Wilson B., Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galactooligosaccharides // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Mar; 32; Suppl 1: 64-68.
30. Vincenzini M. T., Favilli F., and Iantomasi T. Intestinal uptake and transmembrane transport systems of intact GSH: Characteristics and possible biological role. // *Biochimica et Biophysica Acta.* 1992; 1113. P. 13-23.
31. Bagga D. et al. Dietary modulation of omega-3 / omega-6 polyunsaturated fatty acid ratios in patients with breast cancer. // *Journal of the National Cancer Institute.* 1997; 89. 15. P. 1123-1131.
32. Surani S. R., Ratnani I., Guntupalli B. et al. Severe intravenous chromium in septic shock patients... // *World J. Diabetes.* — 2012. Vol. 3. Suppl. 9. P. 170-173.
33. Fiacardori E. et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance. // *Clin. Nutr.*, 2004; 23 (4): 848-849.
34. Kelly A., Tappenden; Beth Quatrara et al. Critical Role of Nutrition in Improving Quality of Care: An Interdisciplinary Call to Action to Address Adult Hospital Malnutrition. — // *J Parenter Enteral Nutr.* — 2013; 37. P. 482.

Для цитирования. Костюченко Л. Н., Костюченко М. В. Метаболические гепатотропные схемы в программах сопроводительной нутриционной поддержки онкопациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы: Ремаксол в структуре инфузионно-нутриционной терапии // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология».* — 2019. — Т. 4. — 38 (413). — С. 27-36.

