

Детоксикационная алиментация паллиативных больных онкологического профиля



А. Н. Костюченко

А. Н. Костюченко, д.м.н., проф., акад. РАЕ, зав. отделом нутрициологии

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

Detoxification alimentation of palliative cancer patients

L. N. Kostyuchenko

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Резюме

Введение. Нутриционная поддержка (НП) – одно из направлений сопроводительной терапии при лечении опухолей. Тактика дезинтоксикационного питания до настоящего времени дискутируется. **Материал и методы.** 108 пациентов с колоректальным раком, получавших стандартную НП (58 человек) и НП с компонентом детоксикационного питания (50 человек). Оценка эффективности НП проводилась по критериям алиментационно-волемического диагноза и параметрам общих метаболических синдромов, характерных для онкопациентов. Полученные результаты позволили выявить стадии нутриционного угасания (НУ). Введение детоксикационной НП показано во вторую фазу НУ, в первую фазу НП целесообразна в зависимости от потребностей организма. **Вывод.** Алиментационная программа должна назначаться в зависимости от степени нутриционного угасания.

Ключевые слова: нутриционная поддержка, детоксикационное питание.

Summary

Introduction. Nutritional support (NS) is one of the areas of accompanying therapy in the treatment of tumors. The tactics of detoxification nutrition are still debated. **Material and methods.** 108 patients with colorectal cancer who received standard NS (58 people) and NS with a detoxification food component (50 people). Evaluation of the effectiveness of NS was carried out according to the criteria alimentazione-volume diagnosis and parameters of metabolic syndromes, characteristic for the cancer patients. The results obtained allowed us to identify the stages of nutritional extinction (NE). The detoxifying NS is indicated in the second phase of treatment, in the first phase of NS is appropriate depending on the needs of the body. **Conclusion.** The alimentary program should be assigned depending on the degree of nutritional extinction.

Key words: nutritional support, detoxification nutrition.

При ряде хирургических заболеваний, травме, онкопатологии воспалительные и деструктивные процессы вызывают усиление протеолиза, способствуют образованию биоактивных метаболитов различной молекулярной массы, оказывающих сложное влияние на обмен веществ. Продукты нарушенного обмена, активные ферменты внутриклеточных органелл, медиаторы воспаления, тканевые гормоны, бактериальные экзо- и эндотоксины приводят к повышению сосудистой проницаемости, активации перекисного окисления, нарушению агрегатного состояния крови, угнетают гемопоэз, репаративные процессы, подавляют защитные системы организма – монооксигеназную и иммунную, нарушают гистогематический и лимфатический барьеры на фоне снижения микроциркуляции и тканевой гипоксии, проникновению метаболитов во внутриклеточный сектор жизненно важных органов с развитием функциональной недостаточности.

Нутриционная поддержка (НП) – одно из базовых направлений сопроводительной терапии при лечении опухолей, позволяющая обеспечить в ряде случаев не только улучшение качества

жизни, удлинить ее сроки, но и влиять на механизмы дезинтоксикации [1–5]. Однако тактика дезинтоксикационной алиментации остается дискуссионной.

В отношении тактики НП еще в 2017 году в клинических рекомендациях Минздрава России «Недостаточность питания: нутритивная поддержка и регидратационная терапия у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» [6] и других работах [7] описаны общее влияние опухоли на метаболизм, связанные с ростом опухоли местные изменения, последствия хирургического лечения, осложнения химио- и лучевой терапии. Из этих изменений при создании регламента представляется целесообразным выделить две группы признаков, позволяющих охарактеризовать нутритивный статус, в том числе при развитии интоксикационного процесса: 1) основные метаболические синдромы, характерные для онкопроцесса, и 2) нутриционный персонализированный компонент, формируемый по параметрам известного алиментационно-волемического диагноза (АВД).

На рис. 1 приведены основные общие метаболические синдромы проявления опухолей.

В механизмах развития этих синдромов и мышечного протеолиза при них, по мнению ученых [8, 9], играет целый ряд факторов (лизосомальные – катепсины; нелизосомальные – убиквитин-зависимая 26 S-протеаза, убиквитин-независимая 600 Да-протеаза, кальций-зависимый кальпаин I, II; белок дистрофин; ферроптоз; тканевая гипоксия и др.), биохимический аспект действия которых приведен на рис. 2.

К индивидуальным (персонализированным) особенностям нутриционного статуса, оказывающим влияние на жизнеобеспечение (в том числе состояние дезинтоксикационных возможностей), относятся изменения, выявляемые с помощью известного АВД по Л. Н. Костюченко [10], характеризующего:

- внешние признаки метаболических нарушений;
- антропометрические данные (ТКЖС, недостаточность висцерального и соматического жира по номограммам);
- дефицит основных компонентов плазмы;
- соматометрические параметры (обмен, водные разделы, индекс мышечной массы);
- тяжесть состояния по APACHE, наличие и уровень кахексии, фазу

ОСНОВНЫЕ ОБЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ОНКОЛОГИИ

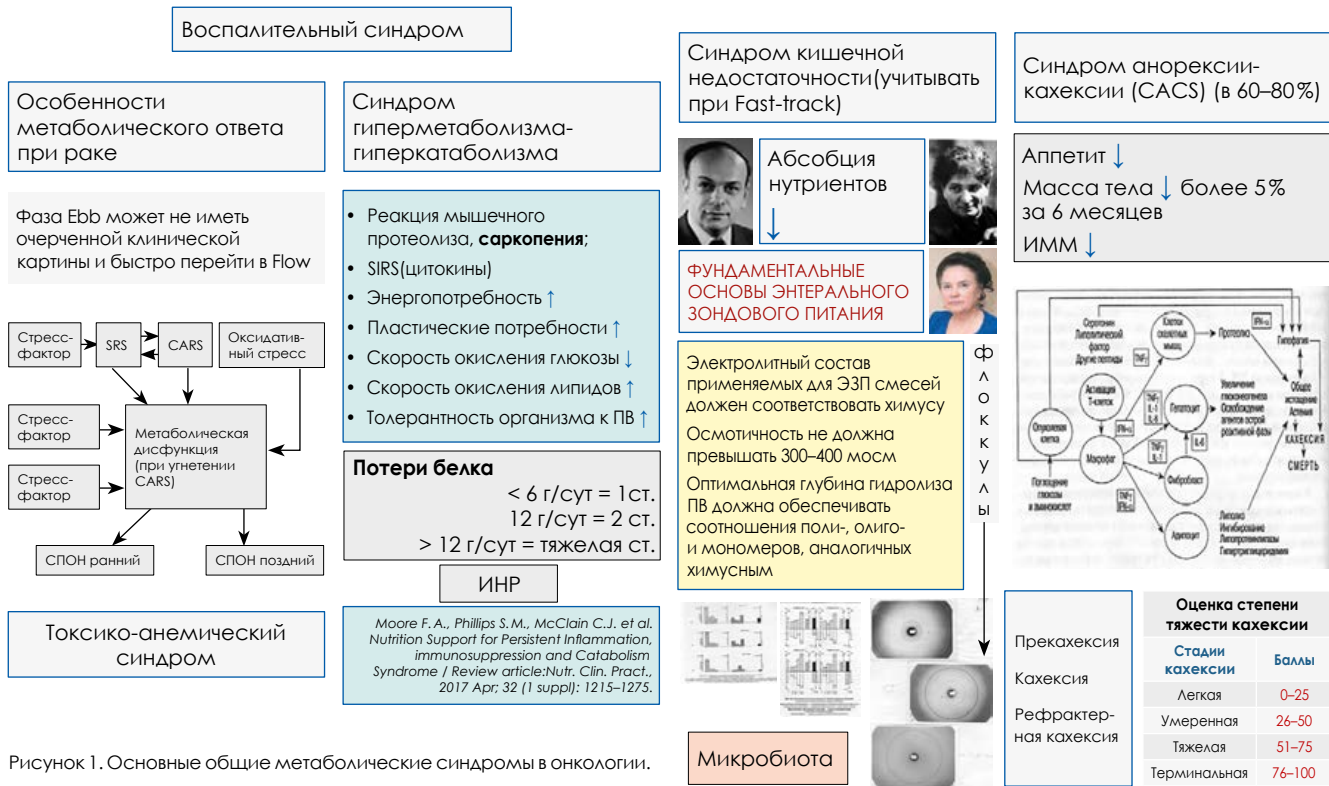
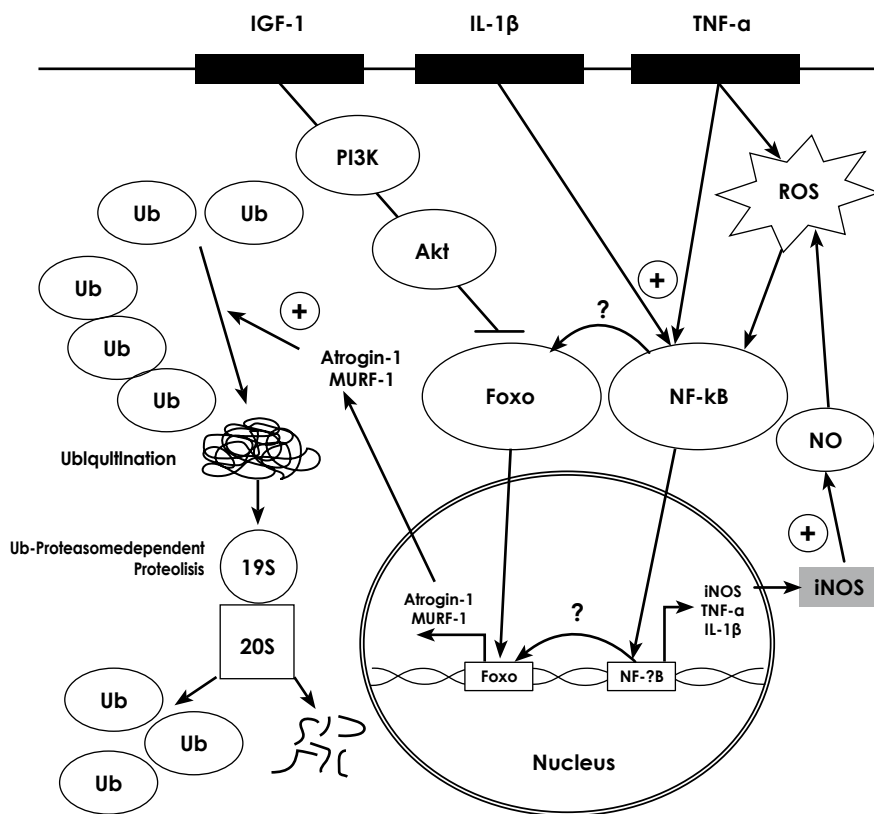


Рисунок 1. Основные общие метаболические синдромы в онкологии.

МЕХАНИЗМЫ МЫШЕЧНОГО КАТАБОЛИЗМА



P. Christian Schulze, Ulrike Späte, 2005

метаболического ответа – ebb- или flow, анаболизм или эуболизм, выраженность синдрома гиперметаболизма и гиперкатаболизма (по стадии распада белка);

- нутриционную недостаточность в баллах по АВД с учетом функционального резерва органов, лимитирующих усвоение;
- степень интоксикации;
- потребности;
- сопутствующие нозологии, лимитирующие усвоение нутритивных сред;
- белково-энергетическую недостаточность (Е-46 по МКБ-10);
- саркопению (М 62.84 по МКБ-10);
- нутриционный риск;
- рекомендации по режимам и составу клинической алиментации.

Понятно, что 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. Иными

Таблица 1
Электролитные и обменные нарушения, происходящие при распаде опухоли

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

словами, эндогенное отравление при онкологии обусловлено одновременным влиянием на организм сразу нескольких провоцирующих факторов: нарушением процессов метаболизма, распадом злокачественной опухоли, накоплением применяемых во время лечения лекарственных препаратов, выделением опухолями специфических веществ (PIF и других), осложнениями химио- или лучевой терапии. При интоксикации у онкопациентов могут отмечаться головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, неустойчивый стул, пониженный аппетит, общая слабость, быстрая утомляемость, сонливость, ощущение перебоев в сердце, тахикардия, перепады АД, снижение массы тела, возможно появление одышки, бледности кожи и акроцианоза, синюшности губ, признаков почечной и печеночной недостаточности, в крови – лейкоцитоз

и повышенная СОЭ, снижение уровня белка, эритроцитов, другие изменения. Причины возникновения интоксикации при онкологии на ранних стадиях, как правило, – циркуляция продуктов метаболизма клеток новообразования в крови, а на поздних стадиях – распад опухоли; кроме того, имеют место результат химиотерапии (ХТ), лучевой терапии, общехирургические и метаболические (в том числе ятрогенного генеза при неверно определенном назначении препаратов нутритивного действия) осложнения. При распаде опухоли в крови происходят также электролитные и обменные нарушения (табл. 1).

В процессе интоксикации повышается уровень мочевины, ее кристаллы закупоривают почечные канальцы, вызывая острую почечную недостаточность. Возрастает уровень фосфатов, что нарушает работу ЦНС,

а возросший уровень кальция в организме вызывает сердечную недостаточность, аритмию.

Причиной интоксикации может быть и неверно выбранная нутриционная программа. В последние годы появилась даже специальная наука о метаболических осложнениях – метаболическая эррология, что свидетельствует о значимости проблемы. На рис. 3, где приведены некоторые такие метаболические осложнения, видно, что, например, при неверном выборе нутриционной программы могут развиваться осложнения со стороны обмена веществ, требующие незамедлительной коррекции. Так, уже через 2–3 дня от начала применения заместительного парентерального питания (ПП) без использования липидов развивается дефицит НЭЖК, что ведет к усугублению нарушения синтеза и структуры мембран [11].



Рисунок 3. Метаболические осложнения у онкопациентов, встречающиеся при неверной НП.

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	Легкая 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 $10 \times 10^9 / л$)
- **Лейкоцитарный индекс интоксикации /ЛИИ/** (Кальф-Калиф Я.Я., 1941)/N = от 0,3 до 1,5/
- **Ядерный индекс интоксикации /ЯИИ/** (Даштамян 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 прямой непрямой	12,3±0,01 5,4±0,05 6,9±0,03	17,46±0,001 8,1±0,07 9,3±0,01	17,7±0,01 9,4±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 АЛТ	0,4±0,01 0,38±0,004	0,6±0,02 0,58±0,01	0,97±0,002 1,1±0,01
ЦИК, усл. ед. НТ, ед. 1 мл	30,1±0,06 23,3±0,02	36,3±0,001 49,2±0,003	78,8±0,02 57,3±0,02
СМ, усл. ед. при 280 нм СМ, усл. ед. при 254 нм	0,283±0,001 0,312±0,0003	0,57±0,002 0,704±0,0003	0,775±0,002 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
Парацетимольный 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 до 1)	1–3	3–5	Более 5

Рисунок 4. Некоторые шкалы для оценки эндотоксикоза.

Однако опасны также и тяжелый синдром жировой перегрузки при назначении жировых эмульсий без учета противопоказаний к ним, синдром наведенной азотемии и гипераминоацидемии, энергодефицитный синдром, нарушения водно-электролитного обмена. Несомненно, все это требует срочной персонализированной коррекции при учете выявленных нарушений со стороны общих метаболических онкологических синдромов.

Опухолевая интоксикация по локализации классифицируется на следующие виды:

- местная – отравление происходит в органе или части тела, которая подверглась воздействию токсинов;
- общая – отравляющие вещества действуют на различные системы и органы, находящиеся в разных частях тела.

По степени тяжести интоксикация при онкопроцессе делится на:

- легкую – хорошо поддается терапии и может самостоятельно пройти через несколько дней после начала;
- средней тяжести – длительное воздействие на системы и органы с развитием осложнений;
- тяжелую – 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.

Для оценки тяжести раковой интоксикации используются стандартные показатели крови: уровень мочевины, креатинина и С-реактивного белка, реактивный ответ нейтрофилов, лейкоцитарный индекс интоксикации и т.д. 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. С учетом таких параметров для оценки токсикоза предложен ряд шкал (рис. 4).

Особо выделяется при этом шкала степени гепатотоксичности и ее связь с характером примененной химиотерапии (ХТ). В соответствии с рекомендациями National Institute of Health Drug Induced Liver Injury (DLI) известны следующие степени гепатотоксичности [12]:

- 1-я степень – минимальные повреждения, изолированное повышение АЛТ и (или) ЩФ;
- 2-я степень – умеренное повреждение, повышение билирубина и коагулопатия;
- 3-я степень – серьезные повреждения, госпитализация;
- 4-я степень – острая печеночная недостаточность, дисфункция дру-

гих органов, тяжелая энцефалопатия, почечная недостаточность;

- 5-я степень – смерть или трансплантация печени.

При этом М. И. Давыдов [12] приводит зависимость гепатических осложнений от характера применяемых химиопрепаратов (табл. 2).

При этом известно, что модуляция детоксикационного ответа осуществляется за счет следующих основных механизмов: 1) монооксигеназной системы печени; 2) специфической и неспецифической иммунной системы; 3) выделительных систем почек, кишечника, легких. Для воздействия на эти системы в целом используют традиционные методики детоксикации. При этом у паллиативных пациентов, как правило, ограничиваются консервативными методами детоксикации в отличие от детоксикации при неотложных состояниях (табл. 3). Тем не менее в отношении применения методов детоксикации для улучшения качества жизни больных с распространенными формами злокачественных новообразований вопрос решается в каждом случае индивидуально.

К консервативным мерам относится и детоксикационное питание – новое направление в нутрициологии [13].

Как видно, общетеоретические вопросы решаются довольно успеш-

но. Однако вопрос тактики применения всех имеющихся разработок до настоящего времени остается до конца не решенным. Нами предложен и используется новый подход к выбору тактики НП у паллиативных пациентов – коррекция в зависимости от степени нутриционного угасания. Критериями для выделения степени нутриционного угасания могут служить параметры известного АВД. Нами выделены степени угасания нутритивной функции, характеристики которых, определенные на основе АВД и основных метаболических синдромов, приведены на рис. 5.

В соответствии с выделенными степенями определена тактика: при I степени нутриционного угасания возможно использование нутрицион-

ной поддержки, рассчитанной по потребностям; при II степени (когда преобладают эндотоксические реакции) рекомендовано в структуре комплексной НП обязательное использование детоксикационного компонента; при III степени – заместительная НП низкоэнергетическими низкобелковыми составами и, как правило, анальгезирующая терапия. При III степени необходимы и психологическая поддержка, и ограничительная нутриционная, так как пациенты в этой фазе «умирают не потому, что не едят, но не едят потому, что умирают» [14]. Однако особого внимания требуют пациенты, имеющие II степень нутриционного угасания, как еще сопротивляющиеся болезни и, как правило, еще участву-

Таблица 2
Частота гепатотоксических реакций, вызываемых некоторыми химиотерапевтическими препаратами

Препараты	Частота гепатотоксичности, процент
Цитарабин	44–100
Флуорозидеоксиуридин	42–100
Оксалиплатин	До 80
CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил)	До 77
Нитрозомочевина	15–67
Таксаны, иринотекан	До 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10–30
Пентостатин	19
Препараты платины	До 15

Таблица 3
Некоторые отличия детоксикации при неотложных состояниях и в паллиативных ситуациях

Неотложные состояния	
Консервативные методы	Активные методы детоксикации
Промывные методики (промывание желудка, кишечный лаваж)	Гемосорбция
Гастроинтестинальная сорбция	Гемодиализ
Селективная деконтаминция кишечника	Гемофильтрация
Электрохимическое окисление с помощью гипохлорита натрия	Гемодиафильтрация
УФО	Продленные вено-венозный гемодиализ, гф, гдф
Форсированный диурез	Изолированная ультрафильтрация
	Плазмаферез
	Плазмасорбция
	Плазмодиафильтрация
	Лимфатические методы
	Перитонеальный диализ

Интракорпоральные методы

1. Самые древние и известные – это способы очистки ЖКТ (постановка желудочного зонда с эвакуацией содержимого или дополнительно с промыванием желудка при отравлении, панкреатите и др.; очистительная клизма, промывание толстой кишки при запорах, ожирении).
2. Форсированный диурез.
3. Повышение функциональных возможностей системы резервного депонирования.
4. Обменное переливание крови.
5. Санация очагов инфекции и полостей.
6. Дренирование очагов инфекции полостей.
7. Вульнеросорбция.
8. Дренирование грудного лимфатического протока.
9. Перитонеальный диализ.
10. Декомпрессия ЖКТ.
11. Непрямое электрохимическое окисление крови.
12. Гипербарическая и экстракорпоральная вспомогательная оксигенация.

Экстракорпоральные методы детоксикации

1. Лимфосорбция.
2. Гемодиализ.
3. Гемосорбция.
4. Плазмаферез.
5. Цитоферез.
6. Иммуноферез.
7. Плазмасорбция
8. «Искусственная печень» (детоксикация на аппарате «Прометей»).
9. Энтеросорбция.
10. Применение ксеноселезенки и ксенопечени.
11. Перфузия крови через живые диссоциированные аллогенные или ксеногенные печеночные клетки.
12. Квантовая фотомодификация крови.
13. Внутрисосудистое лазерное облучение крови.

Степень нутритивного угасания

Пациенты, подвергшиеся радикальному хирургическому и (или) комплексному лечению

Снижение ЖЕЛ и резервов дыхания ниже 60 % как прогностический фактор сложного п/о периода
Вторичный иммунодефицит различной степени выраженности
Снижение ФВ сердца ниже 50%
3–8 баллов по АРАСНЕ
Потребности около 90 г/сут белка, энергопотребности 2500–2600 ккал/сут
Дефицит циркулирующего белка, невыраженный дефицит соматических белков
ПИФ и ЛСФ практически не определяются и др.

Крайне тяжелые пациенты, получающие паллиативную помощь (3 степень)

Рост жидкости в тканевом секторе (ОВ и ВВ рост = прогноз –)
Дефицит циркулирующих калия, магния, цинка
РЕФРАКТЕРНАЯ КАХЕКСИЯ, снижение общей липидной массы, соматического белка, висцерального белка
Токсико-анемический синдром
Печеночно-почечная недостаточность
Степень тяжести 12 и > по АРАСНЕ
Потребности в белке 78–84 г/сут
Энергопотребности 1400–1500 ккал/сут
Синдром кишечной недостаточности (нарушение активности кишечной микробиоты, угнетение пищеварительно-транспортной функции, в ряде случаев – наличие стом)
Шкала Карновского 40 и менее
Молекулярные маркеры (ПИФ высокий при ЛСФ в норме) (36 и более баллов)

Пациенты, получавшие только различные схемы химиотерапии (2 степень)

Синдром кишечной недостаточности
В ряде случаев — наличие стом
Молекулярные маркеры (повышенный липолиз, повышенный катаболизм мышечного белка при сниженном его синтезе в мышцах)
Шкала Карновского 40 и более баллов
АВД более 33
Эндотоксикоз (может быть 1, 2 или 3 степени, чаще 2 степени)
Потребности около 3500–4000 ккал/сут, протеиновые потребности 110–120 г/сут
Печеночно-почечная дисфункция различной выраженности
Дефицит жидкости
Снижение соматического белка
Снижение общих липидов
Дефицит железа, калия
Тяжесть 12 и более по АРАСНЕ
КРИТИЧЕСКИЕ ПАЦИЕНТЫ с высоким ИНР, печеночной дисфункцией, выживаемость до 3–4 лет (34 балла по критериям АВД)

Рисунок 5. Степени (стадии) нутритивного угасания онкопациентов.

ющие в общественно-полезном труде. К ним применяют алиментационно-детоксикационные программы. В частности, известны натуральные продукты, действующие на механизмы детоксикации в зависимости от фазы канцерогенеза (табл. 4).

В правильно составленных программах НП с дезинтоксикационным компонентом учитываются и практически все механизмы детоксикации, имеющиеся у организма, и возможности воздействия на них. Так, наряду с традиционными компонентами питания в состав специализированных иммунных смесей включены соединения с доказанным иммуномодулирующим действием (содержащие аргинин, омега-3 жирные кислоты, РНК) с повышенным количеством антиоксидантных витаминов и минералов (рис. 6 и табл. 5).

Известно также, что определенные кишечные бактерии повышают эффективность иммунотерапии рака [16, 17].

Таблица 4
Некоторые рекомендации по питанию в зависимости от фазы канцерогенеза (на основании данных Пилат, 2012)

ФАЗА ИНИЦИИ		Рекомендованные продукты		
Мутации	Мембранные: АМК, ФЛ, НЕЖК, витамин Е и др. – масла физалиса, паслена	Виды антимуагенов	Вещества-антимуагены	Пищевые источники
		Мембранные антимуагены	Аминокислоты Полиненасыщенные жирные кислоты Витамин Е Изоотиоцианаты крестоцветных Тиогликозиды, индолы Монотерпены Растительные фенолы (танины галловой и элаговой кислот) Полифенолы	Рыба, мясо, молочные продукты, овощи Подсолнечное, оливковое, тыквенное, кукурузное масла Фрукты, овощи, отруби, растительные масла Капуста, редька, хрен, репа, редис, горчица, брокколи Репа, редька, редис, брюссельская капуста Цитрусовые, мята, тмин, валериана Темный виноград, орехи, клубника, малина Чай, вино, виноград
Метаболические антимуагены: Р-450 (I фаза детоксикации): сульфиды, их оксиды – чеснок, лук, лимонная кислота, элаговая и галловая кислоты, флавоноиды чая и пр.	Метаболические антимуагены	Метаболические антимуагены	Флавоноиды Куркумин Кумарины Хлорофилл Изофлавоны Антиоксиданты (карнозин, витамины С, А, Е, селен, ресвератрол, убихинон)	Шиповник, петрушка, рябина, брусника, лук, смородина, клюква, виноград, черника Куркума, васоби Сельдерей, петрушка, пастернак, инжир Зеленые овощи, зелень Соя Овощи, фрукты, ягоды, зелень, продукты животного происхождения
Репарационные: женьшень, левзея, элеутерококк, ванилин, цинк, кобальт, селен, и др.	Репарационные антимуагены	Репарационные антимуагены	Цианоальдегид и другие альдегиды Соли кобальта Селен Сесквитерпеновые лактоны и их гликозиды Гинсенозиды (панаксозиды), рапантикозиды, элеутерозиды Диаллилсульфид Магний Витамины А, С, РР	Ваниль, кукурузное, хлопковое, подсолнечное, соевое масло Лук, капуста, томаты, салат, картофель, черная смородина Морепродукты, рис, пророщенная пшеница Женьшень, левзея, элеутерококк Левзея Чеснок Орехи, овощи, фрукты Овощи, фрукты

Продолжение табл. 4

ПРОМОЦИЯ			
Факторы транскрипции, свободные радикалы, белки Bc 1–2, апоптоз	Влияние на апоптоз	Соединения	Пищевые продукты
	Индукторы апоптоза	Лектины	Иван-чай, фасоль, горох
		Цитохром С	Сердце крупного рогатого скота и свиней
		Кофеин	Чай, кофе
		Полинеасыщенные жирные кислоты	Растительные масла
		Панаксозиды	Женьшень
		Глюкозинолаты (сульфоран)	Брокколи, хрен, васаби, редька
		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
		Рсвератрол	Овощи и фрукты (кожица винограда), красное вино
		Витамин D	Рыбий жир, желток куриного яйца, сельдь,
		Тритерпеновые сапонины (экстрагированные из корня женьшеня)	Женьшень (цветки, стебли и листья)
		Фукоидин	Фукус
		Гинестеин	Соя, кукуруза, люцерна, лён, солодка, клевер, женьшень, шпинат, брокколи, хмель, злаки
ТОКСИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ			
Показаны препараты питания, снижающие интоксикацию на III стадии канцерогенеза:			
• влияние на дифференцировку клеток, каротиноиды (провитамины А); • замедление клеточного деления – стероиды (индол капусты, токоферолы, сульфиды и др.); • ингибирование ангиогенеза – гепарин, грибы японской и китайской флоры, селен, брокколи, чеснок; • ингибитор фактора роста из акулей печени – скваламин, т.е. противоопухолевый антибиотик; • ингибитор металлопротеаз фитиновая кислота (орехи, масличные)			

При этом исследованы факторы диеты, влияющие на эндогенную продукцию N-нитрозокомпонентов, многие из которых обладают выраженной канцерогенной и мутагенной активностью. Показано, что добавление в пищу бифидогенных факторов (факторов, способствующих росту бифидобактерий) – олигосахаридов сои приводит к значительному снижению содержания общих N-нитрозокомпонентов в фекалиях крыс [18].

Подобные результаты были получены и другими авторами [19]. Действительно, микробиота кишечника человека представляет собой сложную экосистему, которая оказывает важное влияние на метаболизм организма человека [20, 21]. В настоящее время ее изучают на геномном, протеомном, метаболомном уровнях. Оказалось, что кишечная микробиота, ее состав дает индивидуально-специфическую реакцию на те или иные нутриенты, влияет на их усвоение. В частности, в МКНЦ нами было показано влияние метаболитов микробиоты кишечника на его моторику после субтотальных дистальных ре-

зекций желудка, выполненных по поводу рака. Интересно, что в структуре детоксикационной алиментации при проведении химиолечения для дисбиотической коррекции наиболее эффективными были про- и метабиотики. Поэтому включение препаратов, корректирующих микробиоту, в состав программ НП весьма целесообразно [22].

Несомненно, что наиболее мощный дезинтоксикационный механизм

включается при применении НП, воздействующей на монооксигеназную систему печени. Особенно это важно при использовании в комбинированной терапии рака химиолечения, ведь частота гепатотоксичности при проведении ХТ варьирует от 14,3 до 100 % [23]. В печени также происходит обезвреживание токсинов, поступающих из толстого кишечника, с помощью двух систем – микросомального окисления и конъюгации.

Таблица 5
Некоторые смеси, содержащие различные иммунокомпоненты

Содержание основных веществ и иммунонутриентов в смесях иммунного питания (на 100 мл готового раствора)					
Состав	Импакт энтерал	Импакт орал	Нутрикомп иммунный	Нутриэн Иммун	Реконван
Белки, г	5,6	7,6	6,7	7	5,5
Жиры, г	2,8	3,9	3,7	4,5	3,3
Углеводы, г	13,4	18,9	18,3	14,2	12
Энергия, ккал	101	141	133	125	100
Аргинин, г	1,3	1,8	-	0,8	0,7
Глутамин, г	0,6	0,6	2	0,7	1,0
Селен, мкг	4,7	6,6	12	4,7	6,7
Цинк, мг	1,5	2,1	2	1	1,2
Витамин А, мкг	109	139	120	58	70
Витамин С, мг	6,7	30,5	27	4,7	6,7
Омега-3 жирные кислоты	0,6	0,6	0,2	0,4	0,7
Нуклеотиды, г	0,13	0,18	-	-	-

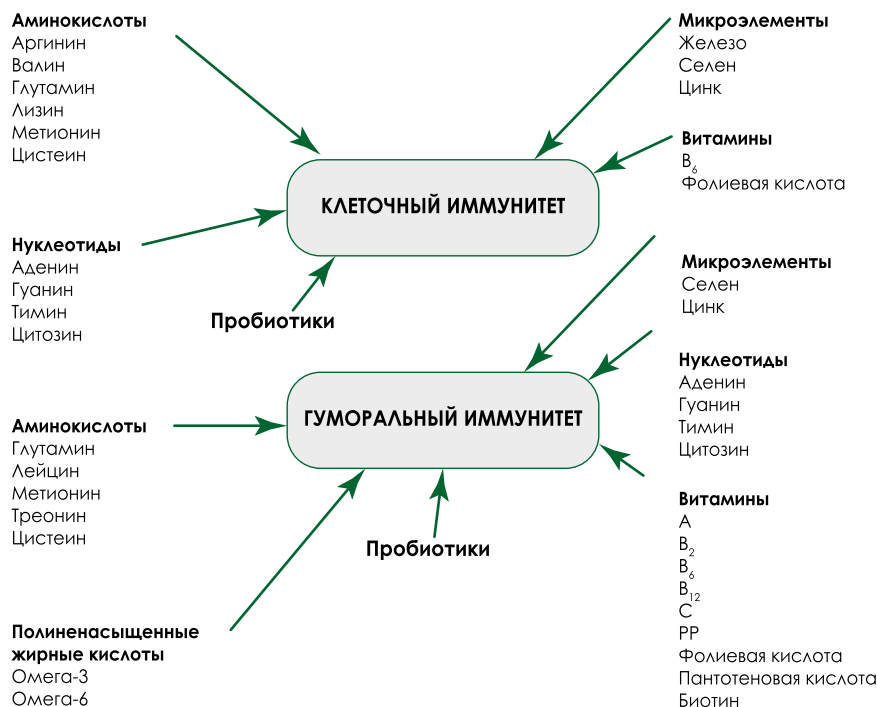


Рисунок 6.

Фазы детоксикации печени

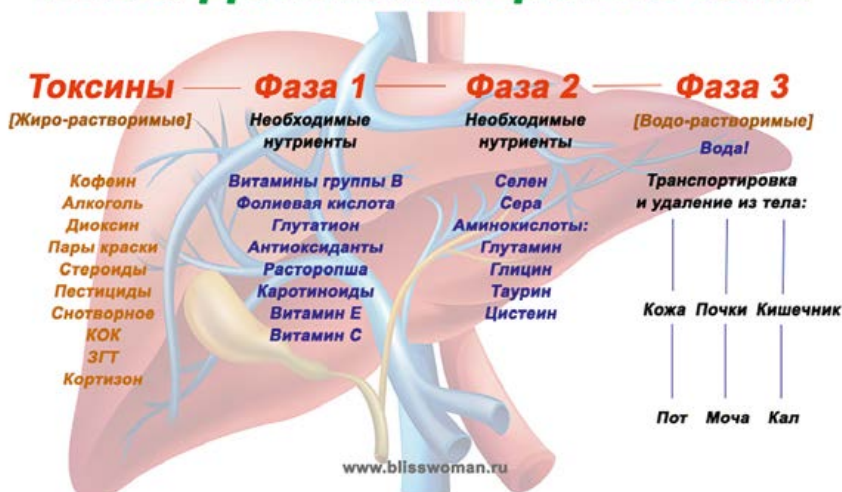


Рисунок 7. Некоторые детоксицирующие нутриенты гепатотропного действия.

Цель и суть работы систем обезвреживания заключается в маскировке токсичных групп (например, в феноле токсична ОН-группа) и (или) в придании гидрофильности молекуле, что способствует ее выведению с мочой и отсутствию накопления в нервной и жировой тканях. В целом детоксикационные системы печени производят биотрансформацию средномолекулярных ксенобиотиков и эндогенных токсикнов с гидрофобными свойствами. Обезвреживание аммиака в печени происходит

за счет синтеза мочевины. Путем образования парных соединений с ФАФС или глюкуроновой кислотой обезвреживаются продукты гниения аминокислот в кишечнике (индол, скатол, фенол, крезол). Билирубин обезвреживается путем образования моно- и диглюкуронидов, стероидные гормоны – в виде глюкуронидов. Образование парных соединений в печени протекает также с участием гликокола и таурина: а) желчные кислоты находятся в желчи в виде соединений с гликоколом и таурином; б) бензой-

ная кислота, соединяясь с гликоколом, превращается в гиппуровую. При участии моно- и диаминоксидаз (МАО, ДАО) в печени происходит окислительный распад адреналина и гистамина.

Для обеспечения более полного обезвреживания печень соблюдает этапность биотрансформации: первый этап – реакции гидрокарбоксилирования (окисление, гидролиз), второй – реакции конденсации (соединение с белками, аминокислотами и т.д.). В зависимости от химии токсинов рекомендуется в различные фазы дополнительно вводить необходимые нутриенты. Например, для детоксикации жирорастворимых токсинов в различные фазы требуются следующие нутриенты (рис. 7).

Помимо употребления жидкости в достаточном объеме, своевременного опорожнения кишечника, контроля состояния сердечной деятельности, показано детоксикационное питание – новое направление онконутрициологии. Однако заниматься профилактикой раковой интоксикации довольно сложно. Необходимо регулярно следить за содержанием электролитов, функцией печени и почек, контролировать уровень гемоглобина и свертывающую способность крови. Как правило, лечение раковой интоксикации – симптоматическое (противорвотные препараты: метоклопрамид, домперидон, ондасетрон, Мегас; слабительные средства: лактулоза, препараты сенны, Форлак, касторовое масло, Гутталакс, вазелиновое масло; клизмы; сорбенты: Полисорб, Энтеросгель, Полифепан, активированный уголь; препараты железа назначают при анемии: Сорбифер Дурулес, Мальтофер, Феррум Лек, Монофер; обезболивающие препараты: чаще НПВС – парацетамол, нимесулид, ибупрофен, кетопрофен и пр.; антиаритмические препараты; седативные: диазепам, аминазин или галоперидол). Наличие тяжелых электролитных нарушений – показание для гемодиализа.

Оптимизировать коррекцию гепатотоксичности помогают также нутритивные программы, в структуру которых вводятся фармаконутриенты гепатотропного действия, гепато-

Таблица 6

Классификация печеночных препаратов по типу действующих веществ

Действующие компоненты	Препараты
Клетки печени животных	Гепатосан, Сирепар, Прогепар
Экстракт расторопши (силимарин)	Карсил, Гепабене, Галстена, Легалон, Фосфонциале, Гепатрин, Ливесил ФОРТЕ
Экстракт артишока	Хофитол, Гепатрин
Экстракт семян тыквы	Тыквеол, Пепонен
Прочие растительные компоненты	Хепель, Лив-52, Овесол
Фосфолипиды	Эссенциале Форте, Фосфоглив, Антралив, Эссливер, Фосфонциале, Резалют Про, Гепатрин, Ливесил Форте
Урсодезоксихолевая кислота	Урсофальк, Урдокса, Урсосан, Ливодекса
Тиоктовая кислота	Октолипен, Тиогамма, Берлитион
Адеметионин	Гептрал, Гептор
Орнитин	Гепа-Мерц

протекторы. До настоящего времени не сложилось единой классификации гепатопротективных средств из-за того, что их строение и место приложения действия довольно сильно различаются. К гепатопротективным средствам относят и витамины группы В, и витамин Е, аминокислоты (особенно карнитин, орнитин, метионин), бетаин, желчегонные препараты, углеводы, флавоноиды, органические кислоты, метилурацил. Можно разделить их на следующие группы: растительные препараты; препараты животного происхождения; минеральные препараты; синтетические препараты. Гепатопротекторы – это и урсодезоксихолевая кислота, и расторопша, и Liv.52 (Лив.52), и гепатопротекторы животного происхождения, и содержащие эссенциальные фосфолипиды, гепатопротекторы разных групп (табл. 6).

В последнее время с положительным эффектом в структуре нутритивной детоксикации широко используется Ремаксол, содержащий в виде действующих веществ янтарную кислоту (5,28 г), метионин (0,75 г), инозин (2,00 г), никотинамид (0,25 г). Удачное сочетание этих препаратов с различным механизмом действия, по-видимому, и обеспечивает положительный эффект.

Результат и обсуждение

Нами обследованы 107 пациентов с колоректальным раком (КРР) в стадиях Т₃–Т₄, и выявлена связь между нарушениями показателей гомеостаза и развитием эндотоксикоза (показателями эндотоксикоза) у данных пациентов. При этом из всех пациентов выделены две группы: получавших традиционную алиментацию и получавших модифицированную схему НП, опирающуюся на вышеизложенные принципы плюс использование Ремаксол.

Для профилактики лекарственной гепатотоксичности химиотерапии препарат Ремаксол вводили по 400



Рисунок 8. Комплексное действие Ремаксол [24].

мл внутривенно капельно раз в сутки не менее четырех инфузий; для лечения гепатотоксичности – 400 мл внутривенно капельно два раза в сутки от 4 до 12 дней. Скорость введения Ремаксол составляла 40–60 капель в минуту (2–3 мл в минуту). Оценивая эндотоксикоз как минимум по параметрам крови (эндотоксический индекс Гаркави, индекс Кребса, ИЛСОЭ), получили данные, приведенные в табл. 7.

Видно, что применении традиционной схемы неоадьювантной НП и схемы детоксикационного питания с введением Ремаксол преимущества выявляются при использовании модифицированной схемы.

По-видимому, это связано с механизмами гепатотропного действия составляющих Ремаксол, что согласуется с данными других авторов (рис. 8).

Действительно, с нашей точки зрения, составляющие препарата

Таблица 7

Интоксикационные индексы у пациентов первой и второй групп

При неоадьювантной НП (при применении традиционной схемы НП) (контрольная группа)			При неоадьювантной НП (при применении схемы детоксикационного питания) (группа наблюдения)		
Индекс Кребса	ИЛСОЭ	Индекс Гаркави	Индекс Кребса	ИЛСОЭ	Индекс Гаркави
4,0 ± 0,53 (при норме 1,8 ± 0,53)	1,61 ± 0,46 (при норме 1,48 ± 0,76)	2,3 ± 0,46 (при норме 0,3 ± 1,12)	3,1 ± 0,49 (при норме 1,8 ± 0,46)	1,47 ± 0,46 (при норме 1,87 ± 0,76)	1,8 ± 0,41 (при норме 0,3–1,12)

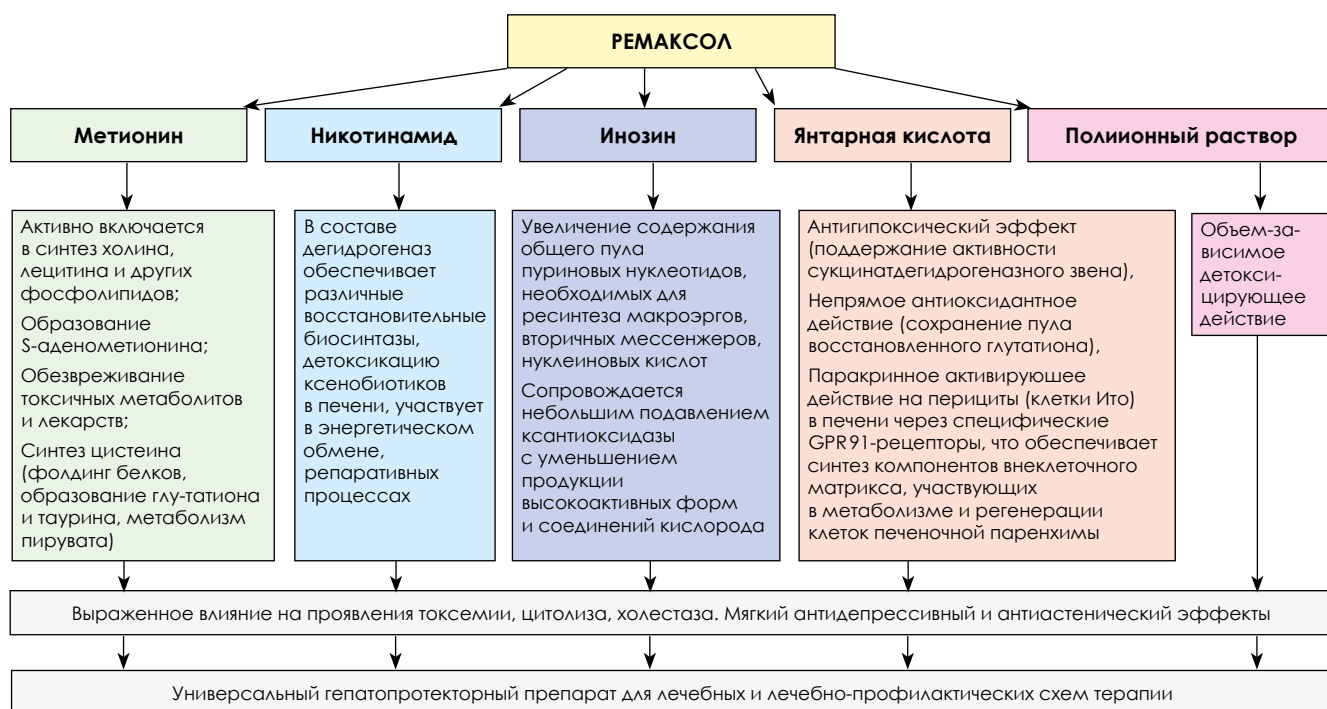


Рисунок 9. Основные механизмы действия Ремаксола [24].

весьма интересны в плане механизмов воздействия на обезвреживание эндотоксинов (рис. 9).

Наши результаты и мнение совпадают с данными ряда других авторов, свидетельствующими о целесообразности применения гепатотропного препарата Ремаксол, а также других фармаконутриентов аналогичного действия в лечении эндотоксикоза у онкопациентов [25–28].

Сравнительные лабораторные данные у больных КРР в стадиях T_3 – T_4 , получавших традиционную нутритивную поддержку и детоксицирующие смеси, позволили нам с помощью факториального анализа подтвердить концепцию о возможности совершенствования нутритивно-детоксикационной терапии, не только воздействуя на печеночные механизмы обезвреживания

токсикантов, но и на другие механизмы детоксикации (табл. 8).

Таким образом, верно подобранная алиментационная программа должна обеспечивать нутритивную коррекцию в зависимости от степени нутритивного угасания. У пациентов с превалированием интоксикационного и токсико-анемического синдрома целесообразно обеспечивать сочетанную коррекцию препаратами нутритивного эффекта с гепатопротективными и антианемическими средствами (как нутритивными, так и обязательно фармаконутриентными составами).

Выводы

1. Детоксикационная нутритивная поддержка способствует существенному очищению организма от токсикантов; для выведения токсикантов целесообразно дополнять известные методики детоксикации

составами нутритивного действия для сипинга с детоксицирующими составляющими.

2. Оценку проводимой алиментации у паллиативных пациентов следует обеспечивать по параметрам известного АВД и показателям основных общих онкологических синдромов.
3. Применение в структуре нутритивной детоксикации препаратов гепатотропного действия (в частности, Ремаксола) позволяет даже у паллиативных пациентов снизить гематологические интоксикационные индексы (индексы Кребса, Гаркави).
4. Факториальный анализ данных указал также на возможность дальнейшего совершенствования

Таблица 8
Результаты факториального анализа детоксикационных возможностей организма при использовании различных нутритивных программ

Показатель	Норма	Группа наблюдения	%1	%2	Контрольная группа (не получавшая неоадьювантную НП)	%1
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,5 \pm 2,5$	$7,8 \pm 1,9$	20,0	–67,2	$13,1 \pm 1,8$	101,00
Гемоглобин	120	$91,0 \pm 3,4$	–24,1	–19,0	$97,2 \pm 2,9$	6,37
Лимфоциты	4,1	3,2	–0,9		2,8	–39,00
Цитруллин плазмы	3,8 ед./мл	$2,9 \pm 1,8$	–23		$1,9 \pm 1,8$	34,10
Альбумин	$45 \pm 3,7$	$31,1 \pm 2,9$	–30,0	5,7	$29,4 \pm 1,7$	76,00
Фазовый угол (по МЕДАСС)	4,2	6,7	59,5	–2,9	6,9	2,90
Внеклеточная вода	7,0	$9,2 \pm 1,9$	31,0	–20,2	$11,1 \pm 1,7$	58,20

детоксикационных мероприятий за счет нутритивной коррекции. При этом ее содержание может быть направлено не только на гепатопротективную терапию, но и на механизмы кишечной детоксикации, что, как известно, связано с циклом орнитина-цитруллин – превращений в безопасную мочевины, с циклом деятельности кишечной микробиоты и использованием ее регуляторов (применением пребиотиков, синбиотиков).

Список литературы

- Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr*. 2007p; 26 (3): 289–301. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.01.005.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96 (6): 1346–1353. DOI: 10.3945/ajcn.111.018838.
- Lehmann S, Ferrie S, Carey S. Nutrition Management in Patients With Chronic Gastrointestinal Motility Disorders: A Systematic Literature Review. *Nutr Clin Pract*. 2019 Apr 15. DOI: 10.1002/ncp.10273.
- Calleja P, Valerio G, Brodie M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract*. 2019 Feb 7. DOI: 10.1002/ncp.10247.
- Danel A., Viana S.D., Dias A., Lopez S.N. et al. Cost consequence analysis of immune-enhancing nutritional formula in patients with digestive cancer surgery. // Congress Poster (PCN29) ISPOR LATAM 2017. San Paolo, Brazil.
- Недостаточность питания: нутритивная поддержка и регидратационная терапия у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2017.
- Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Ломидзе С.В., Мазурок В.А., Нехаев И.В., Николаенко Э.М., Николенко А.В., Поляков И.В., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018; 3: 5–21.
- Zhou J., Zhang Y.Y., Li Q.Y., Cai Z.H. Evolutionary history of Cathesin // *Int J. Biol Sci*. 2018. Pp.11–12.
- Heyland D.K., Weijs P.J., Coss-Bu J.A. et al. Protein delivery in the intensive care unit: Optimal or Suboptimal? // *Nutr. Clin. Pract* 2017 Apr; 32 (1 suppl): 58S–71S.
- Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка в онкологии пищеварительного тракта. М. 2019. 398 с.
- 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.
- Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии // Под ред. М.И. Давыдова М.: 2018. 224 с.
- Пилят Т.А., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание. М., 2011. 683 с.
- Saunders C. The evolution of palliative care. *J R Soc Med*. 2001; 94 (9): 430–432.
- Хорошилов И.Е. Клиническое питание и нутриционная поддержка. ЭЛБИ-СПб. 2018. 192 с.
- Vétizou et al., Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota *Science* 27 Nov 2015; Vol. 350, Issue 6264, pp. 1079–1084.
- Sivan et al., Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy *Science* 27 Nov 2015; Vol. 350, Issue 6264, pp. 1084–1089.
- Rumney C.J., Rowland I.R., Saito Y., Hirachara T. // *Microb. Ecol. Health and Disease*. 1994. V. 7, N1. P. 600.
- Goldin B.R., Gorbach S.L. // *J. Nat. Cancer Inst*. 1984. V. 73. P. 689–695.
- Шендеров Б.А. Роль питания и симбиотической микробиоты в эпигенетике хронических соматических заболеваний. *Вопросы диетологии* 2015; 5 (1): 22–23.
- DuPont A.W., DuPont H.L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8 (9): 523–531.
- Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка при последствиях операций на желудочно-кишечном тракте. М.: Миклош, 2014, 224 с.
- Floyd J., Mirza I., Sachs B., et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. // *Semin Oncol* 2006; 33 (1): 50–67.
- Оковитый С.В., Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Говорова Н.В., Глушенко А.В., Дмитрива О.Д. Место Ремаксол как гепатопротектора и антиоксиданта в интенсивной терапии распространенного перитонита. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; № 6. С. 24–29.
- Мазина Н.К. и соавт. Клиническая эффективность суцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. *Терапевтический архив*, 2013; 1: 56–61.
- Levine R.L. et al. Methionine Residues as Endogenous Antioxidants in Proteins. *Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93: 15036–15040.
- Yuan L, Kaplowitz N. Glutathione in Liver Diseases and Hepatotoxicity. *Mol Aspects Med*. 2009; 30 (1–2): 29–41.
- Суханов Д.С. и др. Индукция эндогенного S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. *Эксп. и клин. фарм.* 2011; 10: 34–38.

Для цитирования: Костюченко Л.Н. Детоксикационная алиментация паллиативных больных онкологического профиля. Медицинский алфавит. 2020; (17): 15–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-15-25>.

For citation: Kostyuchenko L.N. Detoxification alimentation of palliative cancer patients. Medical alphabet. 2020; (17): 15–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-15-25>.

Ремаксол для печени – время для жизни!



Инфузионный гепатотропный препарат для стартовой терапии дисфункций печени

Способствует:

- купированию синдромов цитолиза, холестаза
- сохранению детоксикационной и белково-синтетической функции печени
- снижению воспалительного синдрома



Реклама. ЛСР-009341/09 от 13.02.2020

Полисан

Универсальная защита печени