

Стратегия сопроводительной нутриционно-метаболической терапии больных колоректальным раком

Профессор Л.Н. Костюченко¹, д.м.н. М.В. Костюченко², к.м.н. Т.Н. Кузьмина¹, д.м.н. А.Э. Лычкова¹

¹ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Сопроводительная нутриционная поддержка (НП) необходима для профилактики метаболических осложнений и их коррекции, в т. ч. за счет детоксикационной алиментации. Актуален поиск новых направлений сопроводительной нутриционной терапии в комплексном лечении колоректального рака (КРР).

Цель исследования: определить эффективность добавления сбалансированного инфузионного раствора в схему сопроводительной НП при КРР.

Материал и методы: 57 пациентов с метастазами КРР в печень, подвергнутых хирургическому или комбинированному лечению, были рандомизированно разделены на группы: в основной группе 30 пациентов получали детоксикационную НП и инфузии сбалансированного раствора с гепатопротекторным действием Ремаксол®, в группе сравнения 27 пациентов получали детоксикационную НП. Оценивали: нутриционный риск по NRI; гематологические индексы интоксикации; нутриционную недостаточность по критериям известного алиментационно-волемического диагноза; гепатологические параметры (общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, ЛДГ) по общепринятым методикам; участие кишечника в детоксикации по уровню цитрулина плазмы и активности кишечной микробиоты (по содержанию летучих жирных кислот в копрофильтрате). Кроме того, исследовали содержание мочевины и креатинина крови, электролитный состав крови, тяжесть состояния по APACHE II, качество жизни по ECOG. Группы были сопоставимы по степени нутриционного риска и выраженности интоксикационного синдрома. Обработка данных выполнялась с применением факториального анализа и метода вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

Результаты исследования: выявлена связь между нарушениями гомеостаза и развитием эндотоксикоза у пациентов с КРР в стадиях T₃–T₄, а также отмечена лучшая динамика детоксикации при применении схемы детоксикационного питания и инфузий Ремаксола в сравнении с детоксикационным питанием.

Заключение: для выведения токсикантов целесообразно дополнять известные методики детоксикации составами нутриционного действия с детоксицирующими составляющими, гепатопротекторами. Ремаксол® — эффективное средство в структуре детоксицирующих программ алиментации пациентов с КРР.

Ключевые слова: детоксикационное питание, гепатопротекторы, Ремаксол, нутриционная поддержка.

Для цитирования: Костюченко Л.Н., Костюченко М.В., Кузьмина Т.Н., Лычкова А.Э. Стратегия сопроводительной нутриционно-метаболической терапии больных колоректальным раком. РМЖ. 2019;6:37–44.

ABSTRACT

Accompanying nutrient-metabolic therapy tactics for patients with colorectal cancer

L.N. Kostyuchenko¹, M.V. Kostyuchenko², T.N. Kuzmina¹, A.E. Lychkova¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Accompanying nutritional supplementation (NS) is necessary for the prevention of metabolic complications and their correction, including within the detoxification alimentation. The search for new areas of accompanying nutritional therapy in the complex treatment of colorectal cancer (CRC) is relevant.

Aim: to determine the effectiveness of balanced infusion solution added to the accompanying NS regimen in CRC.

Patients and methods: 57 patients with CRC metastases in the liver, subjected to surgical or combined treatment, were randomly divided into groups: 30 patients received detoxification NS and balanced solution infusions with hepatoprotective action — Remaxol® (main group), whereas 27 patients received detoxification NS (control group). The following parameters were assessed: nutritional risk according to NRI; hematological intoxication indices; nutritional deficiency according to the criteria of a well-known alimentary-volemic diagnosis (AVD); hepatological parameters (total protein, albumin, bilirubin, ALT, LDH) according to generally accepted methods; intestinal involvement in detoxification by plasma citrulline level and intestinal microbiota activity (according to the volatile fatty acids content in coprofiltrate). In addition, urea and blood creatinine content were studied, as well as blood electrolyte composition, condition severity according to APACHE II, and life quality of according to ECOG. The groups were comparable in the nutritional risk degree and intoxication syndrome severity. Besides, data processing on factorial analysis and the variation statistics method using the Student's criterion was performed.

Results: the relationship between homeostasis indices violations and endotoxiosis development in patients with CRC at the stages T₃–T₄, as well as the best detoxification dynamics when using the detoxification nutrition and Remaxol infusion regimen in comparison with detoxification nutrition were revealed.

Conclusion: to remove toxicants, it is advisable to add the well-known detoxification methods with nutritional compounds with detoxifying components — hepatoprotectors. Remaxol® is an effective medicine in the structure of detoxification programs for the alimentation of patients with CRC.

Keywords: detoxification nutrition, hepatoprotectors, Remaxol, nutritional supplementation.

For citation: Kostyuchenko L.N., Kostyuchenko M.V., Kuzmina T.N., Lychkova A.E. Accompanying nutrient-metabolic therapy tactics for patients with colorectal cancer. RMJ. 2019;6:37–44.

ВВЕДЕНИЕ

При опухолях пищеварительного тракта проводят сопроводительную нутриционную поддержку (НП) с целью профилактики метаболических осложнений. Существуют 3 направления сопроводительной нутриционной коррекции: 1) базовая сопроводительная нутритивная коррекция пациентов с онкопатологией в целом; 2) нутриционная реабилитация 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. Говоря об особенностях 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 в фазу flow. Присутствие синдрома анорексии-кахексии (CACS) со снижением аппетита, массы тела (более чем на 5% за 6 мес.), индекса мышечной массы приводит к прекахексии, кахексии вплоть до рефрактерной кахексии (от 0 до 100 баллов). Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, выражающийся в реакции мышечного протеолиза, саркопении, повышенном уровне цитокинов, росте энергетических и пластических потребностей, высокой скорости окисления липидов, толерантности организма к пищевым веществам при сниженной скорости окисления глюкозы и росте белковых потерь (потери $P_t < 6$ г/сут соответствуют I степени, 12 г/сут — II степени и > 12 г/сут — тяжелой степени), ведет к росту индекса нутриционного риска [1]. Благодаря работам Ю.М. Гальперина, А.М. Уголева и их соратников (Л.Н. Костюченко, Т.З. Иванова, М.В. Руденская, М.Я. Симонов и др.) выделен также синдром кишечной недостаточности и определены фундаментальные основы энтеральной зондовой алиментации (принцип химусподобия как критерий наибольшей усвояемости рационов, учет процессов гетерофазного полостного пищеварения на флоккулах, необходимость коррекции микробиоты кишечника и др.). В целом процессы мышечного катаболизма и механизмы протеолиза описаны во многих исследованиях [2, 3], выявивших пути деградации белка, мышечного истощения за счет убиквитин-протеасомной системы [4], белка дистрофина, ферроптоза, цитоплазматической гипоксии и др. В выборе составов для нутриционного сопровождения существенную роль играют и сведения о метаболизме самой опухолевой клетки. Например, нормальная клетка может усваивать гликоген, а раковая — глюкозу; нормальные клетки мало поглощают фолат, а раковые клетки, имея рецепторы для захвата этого витамина, жадно его поглощают; раковые клетки поглощают бор в 3–4 раза больше, чем здоровые, и т. д.

Принципы подбора программ нутриционной поддержки онкопациентов

Важную роль для прогноза и выбора схем нутриционной коррекции играет содержание общей и внеклеточной воды организма (рост этих параметров свидетельствует о рефрактерности усвоения нутриентов). Важными для расчета НП особенностями онкопроцесса (особенно в условиях паллиатива) оказались также стадия опухолевого процесса [5], тип (объем) выполненной операции [6], исходный нутриционный статус, фаза канцерогенеза (инициация, промощия, прогрессия) [5], режим проводимой химиотерапии [7, 8]. Если эти факторы не учитываются, то могут возникнуть метаболические токсические осложнения. Все это способствовало возникновению нового подхода к нутриционной сопроводительной терапии в комплексном лечении опухолей, учитывающего возможности детоксикационной алиментации.

Одно из значимых направлений современного нутриционного сопровождения в онкологии — иммунонутрициология [9–12], диктующая необходимость включать в структуру сопроводительной нутритивной коррекции нутриенты, влияющие на клеточный и гуморальный иммунитет (рис. 1).

Особое внимание необходимо уделять функциональному резерву органов, лимитирующих усвоение. В частности, в ранее выполненных работах нами показано, что при угнетении функций кишечника следует выбирать тактику постепенного нагнетания пищевой нагрузки (вначале применять солевые энтеральные растворы, затем частично гидролизованные составы и лишь потом постепенно переходить к сбалансированным смесям и высокобелковым высокоэнергетическим рационам [14], что позволяет избежать метаболических осложнений и нежелательных

Клеточный иммунитет	Аминокислоты: аргинин, валин, глутамин, лизин, метионин, цистеин. Микроэлементы: железо, селен, цинк. Нуклеотиды: аденин, гуанин, тимин, цитозин. Пробиотики. Витамины: B ₆ , фолиевая кислота
Гуморальный иммунитет	Аминокислоты: глутамин, лейцин, метионин, треонин, цистеин. Микроэлементы: селен, цинк. Нуклеотиды: аденин, гуанин, тимин, цитозин. Пробиотики. Полиненасыщенные жирные кислоты: омега-3, омега-6. Витамины: A, B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , C, PP, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, биотин

Рис. 1. Различные нутриенты, влияющие на клеточный и гуморальный иммунитет [13]

дополнительных токсических эффектов. При выборе программ сопроводительной НП также необходимо обращать внимание на характер и объем оперативного вмешательства [6], учитывать влияние на нутритивный статус сопутствующих заболеваний и применяемых для их лечения препаратов. Например, при введении нутритивных смесей в сочетании с анальгетиками опиоидного действия нужно учитывать тормозное действие последних на перистальтику и, как следствие, на процессы всасывания. При таких условиях в состав нутриционных программ вводят смеси с пищевыми волокнами (лактозой и др.). При подборе схем сопроводительной НП оценивают и микробиом кишечника. Нам удалось выделить 3 типа его изменений, в зависимости от которых программа НП дополнялась соответствующими фармсредствами. При угнетении активности микробиоты мы вводили в программу препарат оболочек семян подорожника овального или метабиотик, при демпингopodobном синдроме — корректоры двигательной активности, при синдроме избыточного бактериального роста — нифуроксизид или его аналоги.

Как известно, в основе модуляции детоксикационного ответа лежат следующие основные механизмы: 1) монооксигеназная система печени; 2) специфическая и неспецифическая иммунная система; 3) выделительная система почек, кишечника, легких. Поэтому для детоксикационной алиментации в схемы сопроводительной НП рекомендуется вводить корректоры микробиоты (бифидобактерии бифидум), противовоспалительные препараты (препараты

омега-3 жирных кислот (ЖК)), иммунокорректоры (азоксимера бромид по 6–12 мг 1 р./сут через день в течение 5 дней), нутриенты-детоксиканты (смеси для лечебного питания и иммунопитания до 500 ккал/сут, гепатопротекторы или фосфолипиды в стандартной дозе в течение недели). Остальной необходимый рассчитанный калораж нужно восполнять специализированными сипинговыми смесями для онкопациентов с добавлением диетического рациона. Исходя из перечисленных позиций определяется объем НП и формируются нутриционные программы для онкологических пациентов. В соответствии с обозначенными критериями пациентов подразделяют на группы, каждой из которой соответствуют определенные параметры нутриционного статуса (табл. 1).

Для диагностики и динамического наблюдения за детоксикационной НП следует использовать алиментационно-волемический диагноз. Он включает полное исследование нутриционных параметров и позволяет оценить функциональный резерв органов, лимитирующий усвоение нутриентов, обеспечивающих метаболическую безопасность и предотвращающих развитие интоксикации. По выраженности интоксикацию подразделяют на: 1) легкой степени, которая хорошо поддается терапии; 2) средней степени тяжести с длительным воздействием на системы и органы, с развитием осложнений; 3) тяжелой степени — опасную форму, при которой поражаются все органы и системы, а интенсивный распад опухоли приводит к гибели больного.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов для выбора тактики нутриционной поддержки

Показатель	Группа пациентов		
	Пациенты, получавшие радикальное хирургическое лечение, без интоксикационного синдрома	Пациенты с тяжелым токсикозом, получавшие только паллиативную помощь	Пациенты со средней тяжестью эндотоксикоза, получавшие паллиативную химиотерапию (изолированную или в структуре комплексного лечения)
Характерные симптомы	Снижение жизненной емкости легких и резервов дыхания как предиктор сложного послеоперационного периода. Вторичный иммунодефицит. Снижение ФВ сердца ниже 50%. Дефицит циркулирующего белка. Тенденция к снижению соматического белка	Дефицит жидкости в тканевом секторе. Дефицит циркулирующих белка, калия, магния, цинка. Снижение общей липидной массы тела. Снижение соматического белка. Интоксикационный синдром. Печеночно-почечная дисфункция вплоть до недостаточности. Нарушения активности кишечной микробиоты. Угнетение пищеварительно-транспортной функции. Эндотоксикоз, болевой синдром (часто)	Синдром кишечной недостаточности, в ряде случаев — наличие стом. Эндотоксикоз (чаще II степени). Печеночно-почечная дисфункция различной степени. Дефицит жидкости. Снижение висцерального и соматического белка. Снижение общих липидов. Дефицит железа, калия
ARACHE	3–8 баллов	3–9 баллов	≥12 баллов
Потребность в белке	около 90 г/сут	110–120 г/сут	78–84 г/сут
Энергопотребность	2500–2600 ккал/сут	3500–4000 ккал/сут	1700–2000 ккал/сут
Молекулярные маркеры	ПИФ и ЛМФ практически не определяются	ПИФ высокий при ЛМФ в норме	Повышенный липолиз, повышенный катаболизм мышечного белка при снижении его синтеза
Шкала Карновского	<35	>50	40 и менее
Нутриционный риск по шкале критериев алиментационно-волемического диагноза	29 и менее	>33 (чаще 42)	30–33
Параметры эндотоксикоза	Интоксикация либо отсутствует, либо легкой степени	Тяжелая интоксикация	Средняя степень интоксикации

Примечание. ПИФ — протеолизиндуцирующий фактор; ЛМФ — липидмобилизующий фактор.

Проводя профилактику метаболических осложнений, необходимо учитывать наличие дефицита незатерифицированных ЖК (НЭЖК), необходимых для синтеза фосфолипидов и построения клеточных структур, в т. ч. митохондрий. Дефицит НЭЖК встречается, по данным литературы, в 30–32% случаев НП и развивается уже через 2–3 дня неправильного парентерального питания без использования липидов (1–2% от калорической потребности надо обеспечивать этими веществами) [15]. В то же время нужно помнить об угрозе синдрома жировой перегрузки (метаболической патологии с развитием гиперлипидемии, лихорадки, гепато- и спленомегалии, анемии, лейкопении, тромбоцитопении, нарушения коагуляции, гемолиза и ретикулоцитоза, отклонения функциональных печеночных тестов). При назначении жировых эмульсий без учета противопоказаний к их назначению (билирубин более 90, липоидный нефроз, гипогликемия, декомпенсированный сахарный диабет и др.) развиваются ятрогенные триглицеридемии. Возможно развитие наведенной азотемии и гипераминоацидемии, когда показаны среды направленного действия (содержащие L-орнитин, L-аспартат).

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВВЕДЕНИЯ СБАЛАНСИРОВАННОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА В СХЕМУ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное слепое исследование включены 57 пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в печень, подвергнутых хирургическому или комбинированному лечению. Все наблюдавшиеся пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. В программах нутритивной детоксикации использовали высокобелковые питательные смеси, содержащие омега-3 ЖК, гепатопротектор, аминокислотный состав направленного действия, пробиотики и фосфолипиды. В основной группе (30 пациентов) в программу детоксикационной НП добавляли Ремаксол® из расчета 400 мл со скоростью 40 капель в минуту в течение 10 дней. В контрольной группе (27 пациентов) инфузии Ремаксоло не назначались. При этом нутритивную недостаточность оценивали по критериям алиментационно-волеического диагноза, нутритивному риску по NRI. Саркопению оценивали с помощью биоимпедансометрии. Гематологические индексы интоксикации (индексы Кребса, Гаркави, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ — ИЛСОЭ) рассчитывали по рекомендуемым формулам [16–18]. Гепатологические параметры (общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, ЛДГ) определяли по общепринятым методикам. Возможности кишечника в плане детоксикации отслеживали по уровням цитрулина плазмы и активности кишечной микробиоты (по результатам изучения летучих ЖК копрофильтрата). Кроме того, исследовали содержание мочевины и креатинина крови, ее электролитный состав. Тяжесть состояния оценивали по АРАСНЕ II, качество жизни — по ECOG. Для объективизации полученных результатов использовали математические методы — факториальный анализ и метод вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

Сопроводительную НП в каждом случае подбирали индивидуально. Описанный нами ранее рост объема внеклеточной и общей жидкости в организме расценивали как прогностически неблагоприятный и также учитывали при инфузионно-нутритивной коррекции, этот фактор влиял

на выбор программы именно детоксицирующей алиментации. При этом ятрогенные дисгликемии встречались реже, т. к. инсулинорезистентность даже при хирургическом диабете предусматривала обязательную консультацию пациента эндокринологом [19–20]. В отдельных случаях возникали дизэлектrolитемии (дефицит или перегрузка железом, дисбаланс кальция, магния, селена, цинка). В наших наблюдениях у пациентов с КРР чаще встречались корригируемые желездефицитные состояния, тактика при которых нами описана в ряде работ [6]. При выборе сопроводительной НП учитывали также, что в средах парентерального питания нет микро- и макроэлементов. Оценивали выраженность интоксикационного синдрома, который определяет тяжесть состояния, качество жизни и другие функции организма и потребности в нутриентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлена связь между нарушениями гомеостаза и развитием эндотоксикоза у пациентов с КРР в стадиях T₃–T₄. Кроме того, определена выраженность гематологических параметров эндотоксикоза при применении традиционной детоксикационной НП и схемы детоксикационной НП с добавлением Ремаксоло. Отмечена более выраженная эффективность программы нутритивной детоксикации с применением Ремаксоло (табл. 2).

Таблица 2. Гематологические интоксикационные индексы в группах пациентов с КРР в стадиях T₃–T₄

Показатель	Норма	Детоксикационная НП (контрольная группа)	Детоксикационная НП с инфузиями Ремаксоло (основная группа)
Индекс Кребса	1,8±0,46	4,0±0,53	3,1±0,49
ИЛСОЭ	1,48±0,76	1,61±0,46	1,47±0,46
Индекс Гаркави	0,3–1,12	2,3±0,46	1,8±0,41

Для большей объективизации течения эндотоксикоза на данном этапе работы мы попытались дать сравнительную количественную оценку его выраженности с привлечением математического аппарата (табл. 3). Для количественной характеристики признаков использовали показатель, отражающий процентное отклонение от нормы исследуемого параметра:

$$\Delta\% = \left(\frac{B-A}{A} \right) 100\%,$$

где А — начальное, В — измененное значение оцениваемого параметра.

Таким образом, детоксикационная НП с Ремаксолом у оперированных пациентов с КРР, получавших химиотерапию, позволяла более эффективно снижать нарастание нарушений в системе гомеостаза, а частота гепатотоксических осложнений химиотерапии, как и в литературных данных [12], варьировала от 14,3 до 100%. При этом, как видно из факториального анализа, для дальнейшего совершенствования детоксикационных мероприятий может быть использована не только гепатопротекторная коррекция, но и нутритивная, направленная на механизмы кишечной детоксикации, что, как известно, связано с циклом превращений орнитина-цитрулина в безопасную мочевины.

Таблица 3. Лабораторные данные и сравнительные характеристики показателей у больных КРР в стадиях T₃–T₄

Показатель	Норма	Основная группа	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	101,0
Гемоглобин, г/л	120	91,0±3,4	-24,1	-19,0	97,2±2,9	6,37
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	4,1	3,2	-0,9	–	2,8	-39
Цитруллин плазмы, ед/мл	3,8	2,9±1,8	-23	–	1,9±1,8	34,1
Альбумин, г/л	45±3,7	31,1±2,9	-30,0	5,7	29,4±1,7	76
Фазовый угол (по МЕДАСС), °	4,2	6,7	59,5	-2,9	6,9	2,9
Внеклеточная жидкость, л	7,0	9,2±1,9	31,0	-20,2	11,1±1,7	58,2

Примечание. Δ%¹ — по отношению к показателям нормы, Δ%² — по отношению к контролю (группа сравнения).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Следует отметить, 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 в биологических жидкостях организма накапливаются токсические эндогенные элементы. Эндогенное отравление при онкологии обуславливают одновременно сразу нескольких провоцирующих факторов: а) нарушение процессов метаболизма; б) распад злокачественной опухоли; в) накопление применяемых во время лечения лекарственных препаратов; г) выделение опухолями специфических веществ (PIF и др.), иммуносупрессантов; д) осложнения химио- или лучевой терапии; е) метаболические осложнения нутритивной коррекции. Понятно, что причиной интоксикации организма при онкологии на ранних стадиях является циркуляция продуктов метаболизма клеток новообразования в крови, на поздних стадиях — распад опухоли. При распаде опухоли в крови происходят значимые электролитные и обменные нарушения (табл. 4).

Продукты метаболизма распадающейся опухоли повреждают мембранные структуры нормальных клеток различных органов, инициируют перекисное окисление жиров, образуют опасные частицы — свободные радикалы, в результате повреждающего действия которых у больных, страдающих раком, отмечается склонность к гемолизу эритроцитов, снижается уровень гемоглобина. При интоксикации организма у онкологических больных наблюдаются общие симптомы: головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, неустойчивый стул, пониженный аппетит, слабость, утомляемость, сонливость, ощущение перебоев в сердце, тахикардия, перепады артериального давления, снижение массы тела, бледность, акроцианоз, синюшность губ, одышка, признаки почечной и печеночной недостаточности, лейкоцитоз, повышение СОЭ, снижение уровня белка, эритроцитов и пр.

Профилактика и лечение раковой интоксикации довольно сложны. Необходимо регулярно следить за содержанием электролитов, функцией печени и почек, контролировать уровень гемоглобина и свертывающую способность крови. Необходимо учитывать и дополнительные патогенетические механизмы, участвующие в развитии интоксикации: 1) изменения в гепатозентральной циркуляции; 2) изменения в традиционных детоксикационных системах; 3) сдвиги в спектре микробиоты кишечника. Помимо употребления жидкости в достаточном объеме, своевременно опорожнения кишечника, контроля состояния сердечной деятельности показано детоксикационное питание — еще одно новое направление онконутрициологии.

Таблица 4. Некоторые электролитные и обменные нарушения, проявляющиеся в крови при распаде опухоли

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

Для оценки тяжести раковой интоксикации применяют, как правило, стандартные показатели, используя при этом различные шкалы. Оцениваются также степень тяжести гепатотоксичности и частота гепатотоксических реакций при применении различных противоопухолевых препаратов [7]. Традиционно лечение раковой интоксикации симптоматическое, включает, как правило, противорвотные препараты, слабительные средства, клизмы (при неэффективности слабительных препаратов), сорбенты, препараты железа при анемии, нестероидные противовоспалительные, антиаритмические, седативные препараты, энтеросорбцию, при наличии тяжелых электролитных нарушений — гемодиализ или плазмаферез.

Однако к настоящему времени исследованы и 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 — олигосахаридов сои — приводит к значительному снижению содержания общих N-нитрозокомпонентов в фекалиях крыс [21, 22]. Выявлена и детоксикационная роль белков натуральных продуктов за счет специфической системы биоадсорбции для глутатиона [23], липидов омега-3 [24], углеводов через образование глюкуроновой кислоты и НАДФ-Н [25]. Имеется ряд рекомендаций по использованию натуральных нутриентов в зависимости от фазы канцерогенеза (табл. 5).

В целом препаратов и нутриентов-детоксикантов гепатопротекторного действия достаточно много, механизм действия их весьма разнообразен. До настоящего времени не сложилась их единая классификация, видимо, из-за того,

Таблица 5. Применение нутриентов в зависимости от фазы канцерогенеза

Процесс	Основные группы веществ	Вещества	Пищевые источники
Фаза инициации (цит. по: Пилат Т.Л. и соавт., 2012)			
Мутации	Мембранные антимутагены: аминокислоты, фосфолипиды, НЭЖК	Аминокислоты	Рыба, мясо, молочные продукты, овощи
		Полиненасыщенные жирные кислоты	Подсолнечное, оливковое, тыквенное, кукурузное масла
	Метаболические антимутагены: Р-450 (1-я фаза детоксикации)	Изотиоцианаты крестоцветных	Капуста, редька, хрен, репа, редис, горчица, брокколи
		Тиогликозиды, индолы	Репа, редька, редис, брюссельская капуста
		Монотерпены	Цитрусовые, мята, тмин, валериана
		Растительные фенолы (танины галлоловой и эллаговой кислот)	Темный виноград, орехи, клубника, малина
		Полифенолы	Чай, вино, виноград
		Флавоноиды	Шиповник, петрушка, рябина, брусника, лук, смородина, клюква, виноград, черника
		Куркумин	Куркума, васabi
		Кумарины	Сельдерей, петрушка, пастернак, инжир
		Хлорофилл	Зеленые овощи, зелень
		Изофлавоны	Соя
		Антиоксиданты (карнозин, витамины С, А, Е, селен, ресвератрол, убихинон)	Овощи, фрукты, ягоды, зелень, продукты животного происхождения
	Репарационные антимутагены	Цианамальдегид и другие альдегиды	Ваниль, кукурузное, хлопковое, подсолнечное, соевое масла
		Соли кобальта	Лук, капуста, томаты, салат, картофель, черная смородина
		Селен	Морепродукты, рис, пророщенная пшеница
		Сесквитерпеновые лактоны и их гликозиды	Левзея, женьшень, элеутерококк
		Гинсенозиды (панаксозиды), рапонтикозиды, элеутерозиды	Левзея
		Диаллилсульфид	Чеснок
		Магний	Орехи, овощи, крупы
		Витамины А, С, РР	Фрукты, овощи
Промоция			
Факторы транскрипции, свободные радикалы, белки Bcl-2, апоптоз	Индукторы апоптоза	Лектины	Иван-чай, фасоль, горох
		Цитохром С	Сердце крупного рогатого скота и свиней
		Кофеин	Чай, кофе
		Полиненасыщенные жирные кислоты	Растительные масла
		Панаксозиды	Женьшень
		Глюкозинолаты (сульфоран)	Брокколи, хрен, васabi, 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
		Ресвератрол	Овощи и фрукты (кожица винограда), красное вино
		Витамин D	Рыбий жир, желток куриного яйца, сельдь, лосось, сливочное масло
		Тритерпеновые сапонины (экстрагированные из корня женьшеня)	Женьшень (цветки, стебли, листья)
		Фукоидан	Фукус
		Гинестеин	Соя, кукуруза, люцерна, лен, солодка, клевер, женьшень, шпинат, брокколи, хмель, злаки
		Полифенолы	Зеленый чай, красное вино

Ремаксол для печени – время для жизни!



Рис. 2. Фазы детоксикации

что их строение и место приложения действия довольно сильно различаются. К гепатопротекторным средствам относят витамины группы В, витамин Е, аминокислоты (особенно карнитин, орнитин, метионин), бетаин, желчегонные препараты, углеводы, флавоноиды, органические кислоты, метилурацил. Эти препараты можно разделить на группы: растительные препараты; препараты животного происхождения; минеральные препараты; синтетические препараты. Разделяют и фармаконутриенты, влияющие на определенную фазу детоксикации. Например, глутамил-цистеинил-глицин динатрия стимулирует ферменты 2-й фазы детоксикации (рис. 2) в клетках печени (гемооксигеназа-1, ГбФД, глутатионредуктаза) и, как следствие, способствует нейтрализации токсических продуктов, в т. ч. образующихся при гибели раковых клеток. Этот препарат восстанавливает утраченную при химиотерапии и раковой интоксикации чувствительность рецепторов к циркулирующим в крови цитокинам (фактор некроза опухоли, интерлейкин 1 и др.).

Использованный нами в структуре программы нутриционной детоксикации Ремаксол® обладает одновременно целым рядом эффектов. В состав Ремаксолов входят действующие вещества: янтарная кислота (5,28 г), метионин (0,75 г), инозин (2,0 г), никотинамид (0,25 г); N-метилглутамин (8,725 г) в качестве трансмембранного переносчика, а также вспомогательные вещества: натрия хлорид 6,0 г, калия хлорид 0,3 г, магния хлорид 0,12 г, натрия гидроксид 1,788 г, вода для инъекций до 1 л.



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

ПРОИЗВЕДЕНО ПО GMP

включен в перечень ЖНВЛП

Инфузионный гепатотропный препарат



Полисан

www.polysan.ru

РЕКААМА. Рег. № АСР-009341/09 от 21.08.2017

* Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-п

Таблица 6. Комплексное действие препарата Ремаксол® (С.В. Оковитый, 2014)

Янтарная кислота	Антигипоксический эффект Энергизирующее действие Непрямое антиоксидантное действие
Метионин	Образование S-аденозилметионина Поддержание пула восстановленного глутатиона Обезвреживание токсичных метаболитов лекарственных веществ Синтез фосфолипидов
Никотинамид	Восстановительный биосинтез в составе дегидрогеназ Детоксикация ксенобиотиков в печени Энергетический обмен Репаративные процессы
Инозин	Увеличение общего пула пуриновых нуклеотидов Образование макроэргов и вторичных мессенджеров Небольшое подавление активности ксантиноксидазы Уменьшение продукции высокоактивных форм соединенного кислорода
Полиионный раствор	Объем-зависимое детоксицирующее действие
Выраженное влияние на проявления токсемии, холестаза, цитолиза	
Мягкие антидепрессивный и антиастенический эффекты	
Универсальный гепатотропный препарат для применения при различных поражениях печени в лечебных и лечебно-профилактических схемах	

Благодаря такому комплексу удачно подобранных компонентов (табл. 6) Ремаксол®, как показало исследование, успешно включается, помимо корректоров микробиоты, противовоспалительных нутриентов, иммунокорректоров, в протоколы алиментационной детоксикации, что позволяет предотвратить метаболические осложнения при проведении базового лечения КРР.

В последние годы появилась метаболическая эррология — наука о метаболических осложнениях (в т. ч. ятрогенных), к которым можно отнести, как указывалось выше, синдром жировой перегрузки, дефицит НЭЖК [11], наведенную азотемию, гипераминоацидемию, дисгидрию, ятрогенные дисгликемии [19, 20], тяжелую, резистентную к коррекции белково-энергетическую недостаточность [21, 26], дизэлектrolитемии (в т. ч. весьма опасный дефицит циркулирующего калия, натрия, магния и др., железодефицит или гемосидероз, дефициты других электролитов и микроэлементов и т. д.). В результате таких осложнений возникают различные дефицитные состояния и интоксикационные синдромы. Их контролю служит одно из направлений метаболической эррологии, объединяющее детоксикационное питание, детоксикационную нутриционную коррекцию, особенно необходимую для пациентов с онкологическими заболеваниями пищеварительного аппарата.

Выводы

1. Сопроводительная НП — одно из перспективных направлений персонализированного лечения, в частности при опухолях пищеварительного тракта (КРР).
2. Детоксикационная НП при КРР способствует существенному очищению организма от токсикантов.

3. Для выведения токсикантов целесообразно дополнять стандартные методики детоксикации составными нутриционного действия для сипинга с детоксицирующими составляющими и гепатопротекторным действием.
4. Перспективным представляется исследование расширения возможностей детоксикационной НП в структуре терапии сопровождения.

Литература

1. Moore F.A., Phillips S.M., McClain C.J. et al. Nutrition Support for Persistent Inflammation, immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1):1215–1275.
2. Zhou J., Zhang Y.Y., Li Q.Y., Cai Z.H. Evolutionary History of Cathepsin L (L-like) Family Genes in Vertebrates. *Int J Biol Sci.* 2015;11(9):1016–1025. DOI: 10.7150/ijbs.11751.
3. 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;32(1):58S–71S.
4. Fearon K.C., Glass D.J., Guttridge D.C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell metabolism.* 2012;16(2):153–166.
5. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Pilat T.L., Kuzmina L.P., Izmerova N.I. Detoxifying food. M.: GEOTAR-Media; 2012 (in Russ.).]
6. Костюченко Л.Н., Михайлянец Г.С., Данилов М.А. и др. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2):55–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-55-67. [Kostyuchenko L.N., Mikhaylyants G.S., Danilov M.A. et al. Nutrition in oncology of the digestive tract. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2019;162(2):55–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-55-67 (in Russ.).]
7. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. М.; 2018. [Protocols of clinical guidelines of maintenance therapy in Oncology. Edited by M.I. Davydov. M.; 2018 (in Russ.).]
8. Добровольская Н.Ю., Николаев Н.Ю., 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):6–9. [Dobrovolskaya N. Yu., Nikolaev N. Yu., Petrova M.V. et al. Xenon as a component of treatment support chemotherapy patients with breast cancer. *Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and radiology.* 2019;4(57):6–9 (in Russ.).]
9. Эсаулова Т.А. Особенности формирования экологически обусловленной патологии у работников крупного газоперерабатывающего производства. Профилактика, реабилитация. Астрахань; 2009. [Esaulova, T.A. Peculiarities of environmentally related formirovaniya patologiei workers of large gas processing production. *Prevention, rehabilitation. Astrakhan;* 2009 (in Russ.).]
10. Surani S.R., Ratnani I., Guntupalli B. et al. Severe intravenous chromium in septic Shock patients. *World J Diabetes.* 2012;3(9):170–173.
11. D'Amico M., Marfella R., Nappo F. et al. High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. *Diabetologia.* 2001;44(4):464–470.
12. Fiacardori E., Maggiore U., Rotelli C. et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance. *Clin Nutr.* 2004;23(4):848–849.
13. Adolph M. Lipid emulsions in total parenteral nutrition — state of the art and future perspectives *Clinical Nutrition*, 2001;20(4):11–14.
14. AKE Recommendations: Enteral and Parenteral Support in Adults. Germany-Austria; 2000.
15. Beisel W.R. History of Nutritional Immunology: Introduction and Overview. *J Nutr.* 1992;122:591–596.
16. Santora R., Kozar R.A. Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *World J Surg.* 2009;33(9):1815–1821.
17. Tran B., Gupta V., Strange N. and al. Immunonutrition and pre surgical wellness, critical elements in pathway improved outcomes. *Congress Abstract. ASER;* 2017.
18. Хорошилов И.Е. Клиническое питание и нутриционная поддержка. СПб.; 2018. [Khoroshilov I.E. *Clinical nutrition and nutritional support.* SPb.; 2018 (in Russ.).]
19. Floyd J., Mirza I., Sachs B. et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006;33(1):50–67.
20. Kostyuchenko L.N., Kuzmina T.N., Dobrovolskaya N. Yu. et al. Nutritional support in the structure of the interdisciplinary approach in the combined treatment of pancreatic cancer. *IASGO.* 2018:221–222.
21. Rumney C.J., Rowland I.R., Saito Y., Hirahara T. Endogenous generation of N-nitroso compounds by human gut microorganisms and the influence of soybean oligosaccharides. *Microbial Ecology in Health and Disease.* 1994;7:52.
22. Wilson B., Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galactooligosaccharides. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):64–68.
23. Vincenzini M.T., Favilli F., Iantomasi T. Intestinal uptake and transmembrane transport systems of intact GSH: Characteristics and possible biological role. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1992;1113:13–23.
24. Bagga D., Capone S., Wang H.J. et al. Dietary modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated fatty acid ratios in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(15):1123–1131.
25. Brill E., van Thourhout M., White R.G. et al. A novel isoform of sucrose synthase is targeted to the cell wall during secondary cell wall synthesis in cotton fiber. *Plant Physiol.* 2011;157(1):40–54. DOI: 10.1104/pp.111.178574.