

О.В. Гладкий
В.Л. Валецький
Л.Ю. Гладка
О.Д. Загоруйко
Є.О. Логінова
О.А. Слупський

Центральна міська клінічна
лікарня, Київ

Київська медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: пухлини органів
травлення, хронометрована
регіональна хіміотерапія,
поживні суміші Pentamen
і Clinutren Optimum.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ХАРЧОВИХ СУМІШЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ХРОНОМЕТРОВАНОЇ РЕГІОНАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Резюме. Розглянуто механізми патогенезу порушень процесів обміну при злоякісних новоутвореннях, обґрунтовано принципи їх корекції за допомогою харчових сумішей. Наведені результати лікування 52 хворих онкологічного профілю віком від 37 до 72 років, яким проводили хронометровану регіональну хіміотерапію з використанням комплексної корекції збалансованими ізокалорійними напівелементними поживними сумішами Pentamen і Clinutren Optimum («Nestle health care nutrition») та комплексом природних органічних сполук негормонального походження, одержаних із ембріональної тканини тварин. Запропонований метод нутритивної підтримки дає змогу уникнути проявів токсичної дії цитостатиків на організм, зменшити період реабілітації, підвищити якість життя пацієнтів.

Онкологічні захворювання є яскравим прикладом патологічного процесу, який супроводжується розвитком гіперметаболізму — гіперкатаболізму, аутоканібалізму, що в свою чергу є однією з причин порушення трофічного статусу з різним ступенем білково-енергетичної недостатності, яка інколи доходить до кахексії [12]. Відсутність повноцінної корекції харчування пацієнта призводить до порушення білкового (підвищення втрати азоту з сечею в 2–3 рази, м'язових білків), вуглеводного (підвищення окиснення глюкози в тканинах та основного обміну на 10–100%) і жирового обміну (підвищення окиснення жирів, рівня вільних жирних кислот, помірна кетонемія, дефіцит есенціальних жирних кислот) [10]. В патогенезі порушень процесів обміну при злоякісних новоутвореннях (ЗН) можна виділити такі ланки: анорексія та порушення функції перетравлення їжі у шлунково-кишковому тракті; розлад обміну амінокислот та білків, зокрема втрата тканинних амінокислот і протеїнів внаслідок посилення реакцій глюконеогенезу, зниження вмісту альбумінів у крові внаслідок прискорення їх розпаду, втрати азоту з сечею; збільшення витрати енергії тканинами; активне захоплення азоту, глюкози, вітамінів та інших сполук пухлиною, що росте [7, 9]. Як наслідок виникає дефіцит відповідних метаболітів в організмі. У хворих з занедбаними стадіями ЗН на фоні ракової інтоксикації поліорганна недостатність провокує синдром системної запальної реакції і супресію імунного захисту, що в комплексі найчастіше є причиною смерті [14].

Особливо важливими є відновлення і підтримка білково-енергетичного балансу при інтенсивній терапії у хворих, що перенесли оперативне втручання з приводу ЗН шлунково-кишкового тракту. Порушення цього балансу зумовлене власне раковою

пухлиною, операційно-анестезіологічним стресом і дією (як на організм, так і безпосередньо на пухлину) хіміопрепаратів у найближчий період лікування. Хірургічна операція потребує особливо значних витрат енергії та пластичних матеріалів, при цьому чим більший обсяг і травматичність втручання, тим сильніше і довше порушення механізмів гомеостазу, що призводить до виникнення поліорганних порушень, зокрема до розвитку ентєральної недостатності. Поліорганні порушення, особливо при функціональній недостатності підшлункової залози та печінки, призводять до порушення порожнинного перетравлення їжі. В такому випадку мембранне перетравлення їжі є компенсаторним механізмом, який забезпечує гідролітичні процеси в тонкій кишці. Такий тип травлення ефективний лише при використанні попередньо частково гідролізованих нутрієнтів [8].

Адекватне харчування, що сприяє корекції метаболічних процесів, може бути чинником впливу на ефективність протипухлинної терапії. Зокрема, виникнення вільних радикалів часто є критичним етапом канцерогенезу; отже, дія глутатіону на вільні радикали і детоксикація може бути важливою у гальмуванні канцерогенезу. До того ж, глутатіон знешкоджує чужорідні сполуки в реакціях, що каталізуються глутатіонтрансферазами. Тому клітинний глутатіон відіграє основну роль у захисті організму проти інфекції, дії вільних радикалів та канцерогенів [15]. Отримані цікаві дані про роль поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) в канцерогенезі та про їх вплив на ефекти хіміо- (ХТ) та променевої терапії (ПТ). Так, омега-6 та омега-3 ПНЖК, включаючи лінолеву, гамма-лінолеву, дигомогаммалінолеву, арахідонову, альфа-лінолеву, ейкозапентаєнову та докозагексаєнову кисло-

ти, є цитотоксичними по відношенню до ракових клітин і пригнічують ріст останніх *in vitro* [13]; ці ефекти пов'язані з утворенням продуктів перекисного окиснення ліпідів та альдегідів [16]; цитотоксичність ПНЖК знижується при додаванні антиоксидантів [17].

Більша частина протипухлинних препаратів діє на клітину тільки в певну фазу клітинного циклу. Наприклад, інгібітори синтезу ДНК (деякі аналоги пурину і пірамідину) та інгібітори топоізомерази (антрацикліни, епіподофілотоксини, камптотецини) діють в М-фазу (фаза мітозу). Тому зупинка циклу в фазі G1 або G0 призводить до зниження їх ефективності. Препарати, активність яких не специфічна для певної фази (алкілувальні агенти і препарати платини) також більш цитотоксичні для активно проліферуючих клітин. Оксидний стрес, зумовлюючи зупинки в клітинному циклі ракових клітин, може послаблювати ефективність ХТ, роблячи можливим відновлення викликаних нею процесів. Включаючи в дієту ПНЖК, можна значно покращити терапевтичну відповідь на ХТ та ПТ за рахунок змін фізичних і функціональних властивостей мембран пухлинних клітин. Водночас, хоч багато ефектів ПНЖК впливають на підвищення цитотоксичності антинеопластичних агентів та опромінення, альдегіди, що виникають при ПНЖК-індукованому оксидному стресі, можуть знижувати ефективність ХТ або ПТ [5, 17].

Адекватне парантеральне харчування в перед- і післяопераційний період та при проведенні ХТ досягається шляхом переливання великого об'єму рідини, що не завжди можливо і показано у хворих похилого, старечого віку, у пацієнтів з тяжкою супутньою (серцево-судинною та легеневою) патологією та може супроводжуватись ефектом гіпергідратації [5]. Нерідко відзначають несприймання пацієнтом окремих складових розчинів, навіть з розвитком анафілаксії. Тривале застосування цього виду нутритивної підтримки небезпечно виникненням ряду ускладнень, серед яких можна виділити флебіт, тромбоз, емболію (у тому числі жирову після введення жирових емульсій), інфекційні (ангіогенний сепсис, бактеріальна контамінація), метаболічні (гіпер- та гіпоосмолярні стани та порушення кислотно-основного балансу) і трофічні (дегенеративні зміни у кишечнику) ускладнення, а також пригнічення нормальної флори кишечника або навіть повне її знищення [1].

Перевагами ентерального харчування по відношенню до парантерального є збільшення мезентеріального та печінкового кровотоку, запобігання атрофії слизової оболонки травного тракту, зниження вираженості стресових реакцій, частоти гнійно-септичних ускладнень, а також більш раннє відновлення перистальтики кишечника [6]. Однак і цей вид нутритивної підтримки має ряд недоліків: шлунково-кишкові (абдомінальний спазм, діарея, нудота та блювання, здуття живота, езофагальний рефлюкс,

шлунково-кишкові кровотечі) — у 30–38% пацієнтів, метаболічні порушення (метаболізму кальцію, магнію, фосфору, балансу рідини, гіперосмолярні стани, гіпер- або гіпоглікемія) — у 10–15%, механічні пошкодження (у разі встановлення зонду) — 2–10%, інфекційні ураження (мікробна контамінація, колонізація та інвазія, запалення верхніх дихальних шляхів) — 6–8% [11].

Збалансована ізокалорійна напівелементна суміш Pentamen та полімерна суміш Clinutren Optimum «Nestle» в своєму складі містять незамінні поживні речовини (гідролізовані олігопептиди, середньоланцюгові тригліцериди, жирні кислоти, мальтодекстрин, збалансований вітамінно-мінеральний комплекс) і не потребують додаткового застосування ферментних препаратів. Це дає змогу передбачати, що застосування цих сумішей може сприяти поліпшенню засвоєння нутрієнтів, підвищенню функціональної активності кишечника, і врешті-решт, до зменшення ускладнень і швидкого відновлення гомеостазу після проведення ХТ в інтенсивному режимі. Доцільно поєднувати зазначену харчову корекцію з прийомом препаратів, які мають гепатопротекторні, репаративні, антиоксидантні та імуномодулювальні властивості. До таких препаратів належить, зокрема, комплекс природних органічних сполук негормонального походження, одержаних з ембріональної тканини тварин (Ербісол, ЕР) [3, 4].

Мета роботи — дослідження ефективності запропонованих схем нутритивної підтримки і корекції при проведенні внутрішньоартеріальної хіміотерапії (ВАХТ) хворим зі ЗН органів травної системи.

Проведено лікування 52 хворих (віком від 37 до 72 років), яким в перед- або післяопераційний період призначали ВАХТ (основна група). 1-шу підгрупу склали 8 пацієнтів (рак підшлункової залози (РПЗ) — у 4, рак шлунка (РШ) — у 3, заочеревинного простору — в 1), яким після ВАХТ виконали хірургічне втручання; контроль — 8 пацієнтів. До 2-ї підгрупи включили 12 хворих, 9 з яких провели регіональну ВАХТ після хірургічного неадекватного втручання (4 — з РПЗ, 2 — з РШ, 3 — з гепатоцелюлярною карциномою) та 3 — при поширенні основного процесу (РПЗ, РШ) в печінку; контроль — 6 хворих. До 3-ї підгрупи увійшли 11 хворих із метастатичним ураженням печінки у віддалені терміни після хірургічного лікування (6–9 міс і більше): з РПЗ — 3, з РШ — 4, з раком товстої та прямої кишки — 3, раком молочної залози (РМЗ) — 2 пацієнти; контроль — 6 хворих. До 4-ї підгрупи включили 11 хворих із неоперабельними пухлинами та метастатичним ураженням печінки (РПЗ та РШ — у 6, рак легені (РЛ) — у 2, РМЗ — у 3 пацієнтів); контроль — 9 пацієнтів. 5-та підгрупа — 10 хворих, яким ХТ проводили повторно (7 — із захворюваннями шлунково-кишкового тракту та печінки, 3 — з РМЗ або РЛ зі метастатичним ураженням печінки); контроль — 5 пацієнтів. Загалом контрольну групу, яка

статистично збігалася з основною за розподілом за статтю, віком пацієнтів, локалізацією та характером злоякісного процесу, спектром супутніх захворювань та ступенем недостатності харчування, становили архівні матеріали 34 хворих.

У всіх випадках проводили цитологічну верифікацію процесу. При ВАХТ за загальноприйнятими протоколами застосовували препарати платини групи доксорубіцину, флуороурацил, кальцій фолінат.

Оскільки при проведенні ВАХТ важливе значення для її ефективності та профілактики ускладнень відіграє стан судинної стінки як в ділянці ендovasкулярного втручання, так і в цілому в магістральних судинах, перед проведенням хронометрованої регіональної ВАХТ [2, 4] хворим, крім клініко-лабораторного обстеження, проводили радіологічне дослідження магістральних судин та судин у ділянці патологічного ураження. При ультразвуковому доплерівському дослідженні магістральних артерій ший та черевної аорти у пацієнтів віком понад 40 років виявляли зміни в структурі інтимі-меді сонних артерій як незадовільний прогностичний маркер відносно захворювання атеросклерозом (у 19 хворих); у черевній аорті візуалізувались зміни її стінки та бляшки (у 14 і 11 пацієнтів відповідно), а також початкові прояви аневризматичного розшарування (у 3 хворих).

У 50% хворих основної групи маса тіла була в межах норми, у 17 (33%) — зменшена майже на 10%, у 9 (17%) — зменшена більше як на 10%. У 8 (15%) пацієнтів відзначали порушення травлення, що проявлялось частим метеоризмом та неоформленими випорожненнями, безпричинною діареєю. В контрольній групі відповідні показники становили 50, 32, 18 та 12%.

Пацієнтів 1-ї підгрупи переводили на харчування лише сумішами за 1 добу до проведення ВАХТ, Ер призначали за 2–3 дні. Пацієнтам 2-ї підгрупи застосовували суміші за 3–4 дні, Ер — за 5–7 днів, пацієнтам 3-ї та 5-ї — за 1–2 дні з одночасним призначенням Ер, 4-ї — за 5–7 днів з одночасним призначенням Ер. Усім пацієнтам перед переходом на харчування сумішами та за 1 добу до проведення ВАХТ проводили очищення шлунково-кишкового тракту за допомогою сольових проносних засобів. При виявленні проявів судинного ризику вживання сумішей починали раніше (термін корекції подовжувався на 1–2 дні): при дефіциті маси тіла менше 10% — на 3–4 дні, більше 10% — на 5–7 днів, бажано з парентеральною корекцією. Після завершення ВАХТ, тривалість якої становила 2–3 дні, пацієнти впродовж 1–3 діб переходили на звичайне харчування. При дефіциті маси тіла та при нетривких випорожненнях рекомендували вживати суміші разом зі звичайною їжею 7–10 діб і більше.

Прогресування втрати маси тіла у хворих онкологічного профілю, особливо при ураженні органів травлення, є однією з найактуальніших проблем [1,

5, 6]. Багато авторів доводять, що зменшення маси тіла більше як на 10% призводить до збільшення кількості післяопераційних ускладнень і підвищення смертності хворих у декілька разів. Використання нами поживних збалансованих сумішей на етапах підготовки, проведення ендovasкулярного втручання та ранньої реабілітації дозволило уникнути негативних наслідків ВАХТ і в заплановані терміни провести хірургічне лікування всім пацієнтам 1-ї групи. В контролі у 3 з 8 хворих необхідно було продовжити термін реабілітації після ВАХТ на 5–7 днів та провести додаткову медикаментозну корекцію. При проведенні контрастної рентгеноангіографії незалежно від дози та виду контрастної речовини безпосередніх ускладнень в основній групі не виявлено. В контрольній групі побічні прояви під час рентгеноконтрастного дослідження спостерігали в 4 пацієнтів, судинні ускладнення — у 3.

Відомо, що у хворих у ранній післяопераційний період адекватна нутритивна підтримка з використанням як ентерального, так і парентерального харчування є одним з основних заходів, спрямованих на найшвидше відновлення і підтримку гомеостазу. В 2-й основній групі всім пацієнтам після хірургічного втручання вчасно, у визначений термін була проведена ВАХТ; в контрольній групі термін після операції до початку ВАХТ був на 5–7 днів більшим.

Вживання суміші не викликало диспепсичних розладів у пацієнтів жодної з груп, забезпечувало необхідну калорійність, завдяки складу мікроелементів додаткова електролітна корекція не була потрібна. У 3 (6%) пацієнтів відзначали послаблення випорожнення, що не потребувало медикаментозної корекції. В контрольній групі при звичайному питному режимі під час лікування відзначали диспепсичні розлади у 5 (15%) хворих, гіпотонію кишечника з відновленням самостійного випорожнення на 3-тю–7-му добу — у 9 (27%). Таким чином, можна зробити висновок, що застосування ентерального харчування є фізіологічним і патогенетично обґрунтованим.

Після закінчення курсу ВАХТ пацієнти всіх 5 основних груп без диспепсичних ускладнень та додаткової корекції перейшли на звичайне харчування впродовж 1–3 днів. У контрольній групі 4 пацієнти скаржилися на функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, у 2 хворих необхідно було проводити медикаментозну терапію (це ще раз доводить, що при відсутності надходження харчових нутрієнтів у просвіт кишечника порушується його бар'єрна і захисна функція), у 3 хворих здійснювали корекцію сечовиділення.

Застосування Ер на фоні вживання сумішей як гепатопротектора дало змогу уникнути проявів токсичного впливу цитостатиків, поодинокі прояви (важкість у правому підребер'ї, помірні больові відчуття в епігастрії) не потребували суттєвої медикаментозної корекції. Більш чітко проявилась дія Ер як антиоксиданта й імунomodulatory, що знайшло

відображення під час біохімічних та імунологічних досліджень [2, 3, 4]. У контрольній групі прояви токсичності ВАХТ відзначали у 5 (14,5%) пацієнтів: надмірна слабкість, відчуття розпирання печінки, біль в епігастральній зоні, диспепсичні розлади.

Таким чином, застосування збалансованої ізокалорійної напівелементної суміші Pentamen та полімерної суміші Clinutren Optimum доцільно при проведенні регіональної ВАХТ. Рациональне поєднання введення поживних сумішей з хронометрованим внутрішньоартеріальним застосуванням хіміопрепаратів і Ер як основи корекції метаболічних та імунологічних процесів піднімає лікування на якісно вищий рівень, скорочує і спрощує реабілітацію, відновлює якість життя пацієнтів. Отримані результати свідчать про необхідність подальшого поглибленого дослідження коригувальної дії лікувального харчування у цієї категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барышев БА, Горун ОВ. Организационные принципы искусственного (парентерального и энтерального) питания: руководство для врачей. Артур-К, 2002. 31 с.
2. Гладкий АВ, Мишалов ВГ, Загоруйко ОД и др. Хронометрированная региональная химиотерапия метастатических поражений печени. Мир информационных технологий 2004; (1): 64–7.
3. Гладкий АВ, Тележинская КВ, Винницкая АБ и др. Отдаленные результаты применения эрбисола в комплексном лечении злокачественных опухолей. Мир информационных технологий 2005; (1): 37–44.
4. Гладкий ОВ, Валецкий ВЛ, Гладка ЛЮ, Загоруйко ОД. Внутрішньоартеріальна хіміотерапія — актуальні питання корекції. Актуальні питання судинної та реконструктивної хірургії. Серце і судини 2005; (1): 37–9.
5. Костюченко АЛ, Железный ОГ, Шведов АК. Энтеральное искусственное питание в клинической медицине. Петрозаводск, 2001. 208 с.
6. Лейдерман ИН и др. Нутритивная поддержка в многопрофильном стационаре: стандартный протокол. М, 2002. 32 с.
7. Морозкина ТС. Энергетический обмен и питание при злокачественных новообразованиях. М, 1989. 191 с.
8. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / Под ред ИЕ Хорошилова / СПб, 2000. 376 с.
9. Шапот ВС, Шелепов ВП. О взаимосвязях и пусковых механизмах расстройств гомеостаза в опухолевом организме. Арх патол 1983; XLV (8): 3–12.

10. Braga M, et al. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces cost compared with total parenteral nutrition. Crit Care Med 2001; 29: 242–8.

11. Feltis BA, Wells CL. Does microbial translocation play a role in critical illness? Current opinion in critical care 2000; (6): 117–22.

12. Cerra F. Hypermetabolism — organ failure syndrome metabolic response to injury. Surgery 1991; 185: 47–55.

13. Chandra J, Samali A, Orrenius S. Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress. Free Rad Biol Med 2000; 29: 323–33.

14. DeWys WD. Pathophysiology of cancer cachexia: Current understanding and areas for future research. Cancer Res 1992; 42 (2): 721–5.

15. Kaplowitz N, Aw TY, Ookhtens M. The regulation of hepatic glutathione. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1985; 25: 715–44.

16. Hawkins RA, Sangster K, Arends MJ. Apoptotic death of pancreatic cancer cells induced by polyunsaturated fatty acids varies with double bond number and involves an oxidative mechanism. J Path 1998; 185: 61–70.

17. Gonzalez MJ, Schemmel RA, Dugan LJr, et al. Dietary fish oil inhibits human breast carcinoma growth: a function of increased lipid peroxidation. Lipids 1993; 28: 827–32.

EFFICACY OF FOOD MIXTURES IN TIMED REGIONAL CHEMOTHERAPY

O.V. Gladky, V.L. Valetsky, L.Y. Gladka,
O.D. Zagorujko, E.O. Loginova, O.A. Slupsky

Summary. *The paper discusses the mechanism of pathogenic metabolic imbalances in malignant neoplasm and provides evidence in support of the idea of its correcting with the help of food mixtures. It describes the results of treatment of 52 oncologic patients aging from 37 to 72, in whom a timed regional chemotherapy applied in the pre- or post-surgery period was corrected using balanced isocaloric semi-element food mixtures, Pentamen and Clinutren Optimum («Nestle Health Care Nutrition») as well as Erbisol. The new method proposed for combined treatment helps avoid the toxic effects of cytostatics; reduce the rehabilitation period; and improve the life quality of patients.*

Key Words: alimentary tract cancer, timed regional chemotherapy, food mixtures.

Адреса для листування:

E-mail: Alexey.Markulin@xnet.nestle.ua