

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr54419>

Роль питательной поддержки при лечении злокачественных новообразований печени

О.А. Обухова¹, И.А. Курмуков², Г.С. Юнаев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

С целью описания необходимости и безопасности питательной поддержки при злокачественных новообразованиях печени выполнен анализ публикаций по теме с предварительным поиском в медицинских базах eLibrary, PubMed, Medline. На основании полученных данных показано, что у больных при злокачественном поражении печени имеется синдром анорексии-кахексии. Питательная поддержка, проводимая при злокачественном поражении печени в периоперационный период, позволяет добиться улучшения непосредственных результатов хирургического лечения. Препаратом выбора считается изокалорийное энтеральное питание с высоким содержанием белка. Дополнительное назначение разветвленных аминокислот трактуется неоднозначно. При проведении современного противоопухолевого лечения питательная поддержка рассматривается как неотъемлемый компонент комплексной терапии, способствуя достижению лучших результатов на всех этапах лечебного процесса.

Ключевые слова: рак печени; гепатотоксичность; нутритивная поддержка; энтеральное питание.

Для цитирования: Обухова О.А., Курмуков И.А., Юнаев Г.С. Роль питательной поддержки при лечении злокачественных новообразований печени // *Клиническое питание и метаболизм*. 2020;1(3):117–126. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr54419>

Поступила: 08.12.2020 **Принята:** 28.12.2020

The Role of Nutritional Support in the Treatment of Liver Malignancies

O.A. Obukhova¹, I.A. Kurmukov², G.S. Yunaev¹

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, Russian Federation

In order to describe the necessity and safety of nutritional support in liver malignancies, we performed a search and analysis of publications on the topic published in the medical databases eLibrary, PubMed, Medline. Based on the data obtained, it was shown that patients with malignant liver disease have anorexia-cachexia syndrome. Nutritional support for perioperative hepatic malignancies improves immediate surgical outcomes. Isocaloric enteral nutrition with a high protein content is considered the drug of choice. The additional use of branched chain amino acids (BCAA) is not unambiguously interpreted. When conducting modern anticancer treatment, nutritional support is considered as an integral component of complex therapy, contributing to the achievement of the best results at all stages of the treatment process.

Keywords: liver cancer; hepatotoxicity; nutritional support; enteral nutrition.

For citation: Obukhova OA, Kurmukov IA, Yunaev GS. The Role of Nutritional Support in the Treatment of Liver Malignancies. *Clinical nutrition and metabolism*. 2020;1(3):117–126. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr54419>

Received: 08.12.2020 **Accepted:** 28.12.2020

Обоснование

Нарушения питательного статуса при клиническом обследовании выявляются у значительной части онкологических больных, в том числе прак-

тически у каждого пациента с опухолями желудочно-кишечного тракта [1]. Особую сложность коррекция нарушения питания приобретает при опухолевых поражениях печени — важнейшего участника мета-

Список сокращений

ГЦР — гепатоцеллюлярный рак
ИМТ — индекс массы тела
ВСАА (branched-chain amino acids) — аминокислоты с разветвленной цепью

болизма питательных веществ. В связи с сопряженностью в гепатоците большинства внутриклеточных процессов нарушение синтетической функции печени может не только сочетаться, но и быть следствием или причиной изменения и других существенных для результатов противоопухолевого лечения и жизни пациента функций — детоксикационной, выделительной, депонирующей и т. п.

У онкологического больного со злокачественным новообразованием печени, как первичным (чаще всего, рак печени или холангиокарцинома), так и метастатическим, нарушение функции печени может быть обусловлено не только непосредственным опухолевым поражением, но и осложнениями опухолевого поражения (например, билиарной гипертензией, холангитом) или хирургического лечения, гепатотоксичностью противоопухолевых препаратов (например, оксалиплатины, иринотекана) или лекарственных средств сопроводительного лечения (например, ацетаминофена), неопухолевыми заболеваниями печени (например, желчнокаменной болезнью, вирусным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом, циррозом и др.). Часто поражение печени бывает сочетанным, а причины нарушения питательного статуса, возникающие у этой когорты больных, носят сложный поликомпонентный характер.

Первичные и вторичные опухолевые поражения печени

Наиболее распространенной опухолевой патологией печени является гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), или гепатоцеллюлярная карцинома, или печеночноклеточный рак, доля которого среди первичных опухолей печени превышает 85%. Течение заболевания крайне агрессивно, а пятилетняя выживаемость не превышает 15%: ГЦР занимает второе место в мире среди причин онкологической смертности, причем частота встречаемости значительно выше в странах Азии и центральной Африки. В Российской Федерации ГЦР находится на 13-м месте в структуре онкологической заболеваемости и на 11-м в структуре смертности. Обнаружение ГЦР на ранних стадиях низкое и составляет не более 10% всех выявленных случаев, причем

большинство больных (~58%) обращаются за помощью, находясь в IV стадии заболевания. Число умерших значительно превышает число впервые выявленных случаев заболевания, велика доля смертной диагностики, от 66 до 80% больных с диагностированным ГЦР умирают в течение первого года после установки диагноза, а летальность на первом году с момента установления диагноза в России составляет 70,4%.

Факторы риска развития ГЦР хорошо известны — это цирроз печени различной этиологии, хронические вирусные гепатиты, алкогольный/неалкогольный стеатогепатит, гемохроматоз, сахарный диабет, ожирение и табакокурение [2]. Канцерогенез ГЦР обусловлен длительным хроническим воспалением печени — гепатитом. Так, по данным В. В. Бредер [3], анализ факторов риска развития опухоли среди 380 больных ГЦР, наблюдавшихся в РОНЦ в 2007–2015 гг., показал, что 1-е и 2-е место по частоте встречаемости занимали хронические вирусные гепатиты С (30%) и В (27,6%) соответственно, на 3-м месте (17,4%) находились заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом (ожирение/диабет/гипертоническая болезнь/атеросклероз), и только на 4-м месте — поражения алкогольного генеза (8,7%). Еще одним общепризнанным фактором развития ГЦР считается курение [4]. Сочетание алкоголя и курения значительно снижает продолжительность жизни больных ГЦР при проведении лекарственной противоопухолевой терапии [3].

Холангиоцеллюлярный рак, или холангиокарцинома, — вторая по частоте встречаемости первичная злокачественная опухоль печени, на долю которой приходится 5–30% общего числа первичных опухолей печени и 2% всех злокачественных заболеваний. Наиболее распространенными типами холангиоцеллюлярного рака являются воротная и дистальная холангиокарциномы — 50–67 и 27–42% случаев соответственно, в то время как внутривенный холангиоцеллюлярный рак встречается реже и составляет 6–8% [5]. К факторам риска развития холангиокарциномы в Европе и Северной Америке относятся первичный склерозирующий холангит, врожденные пороки развития печени и желчевыводящих путей, на Дальнем Востоке и в Юго-Восточной Азии — паразитарные инвазии печени (табл.). Кроме того, факторами риска являются желчнокаменная болезнь, цирроз печени и заболевания, связанные с хроническими вирусными гепатитами [5–7].

Хирургическое лечение — наиболее эффективный и часто применяемый метод лечения первичных опухолевых поражений печени. Однако по поводу ГЦР и холангиоцеллюлярного рака

Таблица. Факторы риска развития холангиокарциномы

Факторы риска	
Общие	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст >65 лет • Ожирение • Сахарный диабет
Воспалительные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный склерозирующий холангит • Гепатолитиаз (восточный холангиогепатит) • Желчнокаменная болезнь • Наличие желчно-кишечного анастомоза • Цирроз печени
Инфекционные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Opisthorchis viverrini</i> (печеночные двуустки) • <i>Clonorchis sinensis</i> (китайские двуустки) • Гепатит С • Гепатит В • Вирус иммунодефицита человека
Наркотики, токсины или химические вещества	<ul style="list-style-type: none"> • Алкоголь • Курение • Торотраст • Диоксин • Винилхлорид • Нитрозамины • Асбест • Оральные контрацептивы • Изониазид
Врожденные	<ul style="list-style-type: none"> • Кисты холедоха (тип I, одиночные, внепеченочные; тип IV, внепеченочный и внутривнутрипеченочный) • Болезнь Кароли • Врожденный фиброз печени

производится только 20% всех резекций печени в онкологии; примерно 80% гемигепатэктомий и менее обширных резекций печени приходится на лечение метастазов колоректального и нейроэндокринного рака. Частота осложнений после таких операций остается достаточно высокой и составляет 22–45%. Дополнительное повреждение паренхимы печени во время обширных резекций связано с длительностью ишемии, реперфузией и кровопотерей, а положительный исход во многом зависит от способности остаточной ткани печени к регенерации.

К сожалению, пострезекционная печеночная недостаточность осложняет послеоперационный период примерно у 1 (9,1%) из 12 пациентов, а в отдельных когортах (как правило, с исходным сочетанным поражением печени) — у каждого третьего (32%). Важным фактором развития пострезекционной печеночной недостаточности является снижение функционального резерва печени до оперативного вмешательства, в связи с чем формально достаточный объем (т.е. $\geq 40\%$) оставшейся после резекции печени может оказаться недостаточным по фактически выполняемым функциям поддержания гомеостаза. К факторам риска пострезекционной печеночной недостаточности относят возраст, индекс

массы тела (ИМТ), фоновое заболевание печени (в том числе гепатостеатоз), перенесенную противопухолевую (неoadъювантную) химиотерапию.

Изолированное влияние последнего фактора хорошо продемонстрировано в исследовании M. Desjardin и соавт. [8]. Авторы привели результаты патогистологического исследования ткани печени, не пораженной опухолью, но удаленной при оперативном лечении по поводу метастазов колоректального рака в печень, сопоставив их с результатами послеоперационного клинического течения и ближайшим исходом. В исследование были включены пациенты, получившие перед хирургическим лечением химиотерапию одной линии; из окончательного анализа были исключены все случаи обнаружения морфологических проявлений сопутствующих заболеваний печени, как хронических, так и острых инфекционных. Такой дизайн позволил, во-первых, установить частоту органического (морфологического) изменения ранее здоровой ткани печени в ответ на определенные противоопухолевые препараты и их комбинации, обычно и наиболее широко используемые в настоящее время, а именно длительное инфузионное введение 5-фторурацила, иринотекана, оксалиплатина, бевацизумаба, панитумумаба и цетуксимаба. Во-вторых, был

продемонстрирован преимущественный вариант морфологических изменений, характерных для основных гепатотоксичных препаратов, используемых в настоящее время в первой линии химиотерапии колоректального рака, — оксалиплатины и иринотекана. Лекарственное поражение печени было выявлено у 59,2% пациентов. У пациентов, получавших оксалиплатину, чаще выявлялись поражения сосудов печени — 50 против 30,5% без применения препарата ($p=0,016$), при этом ни число курсов неоадъювантного лечения, ни срок между окончанием химиотерапии и операцией на частоту таких изменений не влияли. Разница оказалась еще заметнее при сравнении частоты выраженного пелиоза или тяжелой обструкции синусоидов: у получавших оксалиплатину такая токсичность была выявлена в 26,6% случаев, у не получавших — только в 3,7% ($p < 0,0001$). У пациентов, получавших оксалиплатин, бевацизумаб оказывал заметное защитное действие на развитие поражения сосудов печени ($p=0,04$). У пациентов, получавших иринотекан, заметно чаще выявлялись морфологические признаки стеатогепатита — 14,8 против 3,4% без применения препарата соответственно ($p=0,01$; OR 7,3; 95% ДИ 1,5–34,7). Важным следствием как сосудистых, так и паренхиматозных лекарственных повреждений при неоадъювантной терапии становится снижение функционального резерва печени.

Одним из фактором риска пострезекционной печеночной недостаточности является исходно низкий ИМТ ($< 20 \text{ кг/м}^2$), отражающий скомпрометированный питательный статус больного [9, 10]. Одновременно питательный статус является и независимым фактором длительного прогноза опухолевого заболевания — общей и безрецидивной выживаемости. В 2018 г. Y. Zhao и соавт. [11] опубликовали результаты исследования, в котором изучалась корреляция между предоперационным прогностическим нутритивным индексом и общей и безрецидивной выживаемостью у пациентов, прооперированных по поводу метастатического поражения печени при колоректальном раке. В ретроспективное исследование (срок наблюдения 16 лет) было включено 243 пациента с колоректальным раком, прооперированных по поводу метастатического поражения печени в объеме ее резекции. Прогностический нутритивный индекс рассчитывался по формуле:

$$10 \times \text{концентрация альбумина в сыворотке крови (г/дл)} \times 0,005 \times \text{общее число лимфоцитов (в мм}^3\text{)}.$$

Оптимальное пороговое значение для стратификации составило 48,5. Обнаружено, что общая и без-

рецидивная выживаемость были выше в группе высокого прогностического нутритивного индекса, независимое прогностическое значение которого было подтверждено многовариантным анализом. Таким образом, для пациентов, прооперированных по поводу метастатического поражения печени при колоректальном раке, исходное значение прогностического нутритивного индекса оказалось простым и эффективным фактором для оценки прогноза заболевания (пороговое значение 48,5) [11]. В этой связи предоперационное состояние питания становится одним из ключевых факторов успешного исхода оперативного вмешательства.

Показания к проведению питательной поддержки при резекциях печени в онкологии

От 40% больных при I–II до 60% при III–IV стадии рака печени и желчных протоков страдают от нутритивной недостаточности [12]. При этом сочетание висцерального ожирения и саркопении является отрицательным прогностическим фактором и коррелирует с низким уровнем общей и безрецидивной выживаемости [13].

Изменение питательного статуса, возникающее при поражении печени, обусловлено, с одной стороны, специфическим влиянием опухоли на организм больного, с другой — исключением из процессов пищеварения пораженного органа.

Известно, что в результате специфического воздействия опухоли на организм больного синтезируется большое количество цитокинов, которые формируют состояние, сравнимое с хроническим воспалением. Замедляется синтез белка, извращается механизм обратной связи между лептином и грелином, происходит центральное подавление аппетита. Развивается резистентность тканей к инсулину, отмечается нарушение утилизации периферическими тканями глюкозы и развитие гипергликемии. Помимо этого, опухолью синтезируются протеин- и липидмобилизующий факторы, которые в свою очередь способствуют ускоренному распаду собственных белков (висцеральных и скелетной мускулатуры) и повышают скорость липолиза. В результате этих сложных цитокининдуцированных метаболических нарушений происходит формирование синдрома анорексии-кахексии, для которого характерна прогрессирующая и трудновосполнимая потеря массы тела с развитием саркопении [14].

Помимо этого, уменьшение объема функционирующей паренхимы приводит к нарушению синтетических функций печени, в том числе и белоксинтезирующей функции. Состав тела при

циррозе сильно изменен и характеризуется саркопенией и задержкой жидкости в организме, что может проявляться уже на ранней стадии болезни (класс А по Child-Pugh). Параллельно происходит задержка натрия, гипернатриемия бывает редко. Характерно истощение запасов калия, магния, фосфатов и других внутриклеточных минералов. Отмечается дефицит водорастворимых витаминов, в основном витаминов группы В, что часто встречается при циррозе печени, особенно алкогольного происхождения. Наблюдается дефицит жирорастворимых витаминов при стеаторее, связанной с холестазом, при недостатке солей желчных кислот и у алкоголиков [15]. Поскольку чаще всего опухоль возникает у больных с уже измененной паренхимой, в клинической картине присутствуют различные диспепсические явления, что способствует нарушению процессов ассимиляции нутриентов [16]. Не удивительно, что совокупность сложной многоступенчатой перестройки метаболических процессов и печеночной недостаточности оказывает негативное влияние на результат хирургического лечения рака печени. В этой связи питательная поддержка должна рассматриваться как один из методов лекарственного воздействия, позволяющий восполнить недостающий объем питательных субстратов и улучшить результаты оперативного лечения.

При проведении планового оперативного вмешательства больные рассматриваются как соматически компенсированные. Однако развивающийся универсальный метаболический ответ на операцию приводит к функциональной перестройке, запуская катаболические и подавляя анаболические реакции, что повышает потребности в белках, единственным источником которых при голодании остается мышечная масса. В то же время для осуществления репаративных процессов в ране, поддержания адекватной работы иммунной системы, а также регенерации печеночной ткани необходимо большое количество белка, источником которого и становятся миофибриллы. Для успешного усвоения белка необходимо достаточное количество белка и энергии, источником которой служит жировая ткань. Патопфизиология этого состояния характеризуется эндокринным дисбалансом с нарушением толерантности к глюкозе и развитием периферической резистентности к инсулину, что может привести к стойким гипергликемическим состояниям с повышенным липолизом и прогрессирующим протеолизом. При низкой массе тела или саркопении запасы белка и жира ограничены и быстро истощаются. Возможно, с этим и связана корреляция низкого ИМТ и частоты развития пострезекционной печеночной недо-

статочности [14]. Нутритивная поддержка во время регенерации печени, особенно после обширной ее резекции, очень важна и считается обязательным компонентом хирургического лечения первичных и вторичных злокачественных новообразований печени [17, 18].

В. Richter и соавт. [19] представили метаанализ, в котором были собраны все данные по применению питательной поддержки при открытой резекции печени, опубликованные на английском языке в период 1960–2005 гг. В пяти проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, известных к тому времени, сравнивалось влияние послеоперационного энтерального и парентерального питания на результаты лечения при операциях на печени. Хотя исследования не были однородными, был сделан вывод, что энтеральное питание в раннем послеоперационном периоде безопасно и в сравнении с парентеральным связано с меньшим количеством осложнений у пациентов, имеющих злокачественное новообразование печени на фоне цирроза [19].

В настоящее время доказано, что раннее послеоперационное энтеральное питание, начатое в течение 24 ч после резекции печени, достоверно снижает общее число послеоперационных осложнений, число инфекционных осложнений и длительность госпитализации. Это происходит за счет снижения уровня катаболизма, подавления стресс-реакции и, как следствие, ускоренного хирургического восстановления [15].

Для хронических заболеваний печени характерно повышение концентрации ароматических аминокислот вследствие нарушенной их утилизации в больном органе. В то же время отмечается снижение концентрации разветвленных аминокислот (branched-chain amino acids, ВСАА), потребность в которых при хронических заболеваниях печени заметно возрастает: в частности, они необходимы для осуществления метаболических процессов в миоцитах [20]. В этой связи подробно изучалось применение ВСАА в программах нутритивной поддержки в гепатологии. Было показано, что использование ВСАА предотвращает прогрессирование печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, а длительное их использование (в течение нескольких лет в дозе 13,5 г/сут) при хронических поражениях печени улучшает питательный статус, работоспособность и качество жизни больного [21–25]. В то же время не получено однозначных доказательств влияния ВСАА на уровень смертности в раннем послеоперационном периоде, общую и безрецидивную выживаемость, отслеженную в течение 50 мес [25, 26].

Согласно протоколам ускоренного восстановления печени после операции (enhanced recovery after surgery, ERAS), рекомендуется проведение периоперативной питательной поддержки пациентам из группы риска в течение как минимум 7 дней до оперативного вмешательства: при потере 10–15% массы тела от исходной в течение 6 мес, при ИМТ <18,5 кг/м² и снижении сывороточного альбумина ниже 30 г/л. При тяжелом истощении оперативное вмешательство должно быть отложено не менее чем на 2 нед для проведения предоперационной питательной поддержки. Эффективность и целесообразность применения иммунного питания, содержащего в своем составе омега-3 жирные кислоты, аргинин и нуклеиновые кислоты, не доказаны [27].

В настоящее время в опубликованных ERAS-протоколах предлагается раннее возобновление перорального питания в послеоперационном периоде, также рекомендуется начинать нутритивную поддержку как можно раньше при риске развития нутритивной недостаточности [28].

Н. Yao и соавт. [29] опубликовали ретроспективное когортное исследование, целью которого было сравнение непосредственных результатов лечения у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой после резекции печени. Одна группа больных получила энтеральное питание только в послеоперационном периоде, а вторая — до и после проведения оперативного вмешательства. В исследование было включено 79 больных ГЦР, которым была произведена радикальная операция. В исследование не были включены пациенты, которым до резекции печени проводились абляция и трансартериальная химиоэмболизация, а также пациенты, которым проводилась паллиативная резекция печени. Пациенты были разделены на 2 группы — энтерального питания и контрольную. Пациенты в группе энтерального питания перед операцией в течение 3 дней получали нутритивную поддержку (изокалорийный высокобелковый сипинг, 25 г белка, 16,7 г жира, 63,0 г углеводов в 500 мл раствора; 1 ккал/мл) от 500 до 1000 мл в день в течение трех дней подряд. Питание было добавлено к обычному рациону. Пациенты контрольной группы до операции соблюдали обычную диету без добавления энтерального питания. Пациенты обеих групп в послеоперационном периоде получали по 500–1000 мл изокалорийного энтерального питания через назоеюнальный зонд в течение 5 дней.

Обнаружено, что использование периоперативного протокола питательной поддержки позволило достоверно снизить продолжительность пребывания в стационаре, ускорить функциональное восстановление желудочно-кишечного тракта

и смягчить катаболические процессы, доказательством чего являлись меньшая потребность в инфузиях альбумина у пациентов из группы энтерального питания, а также более редкое возникновение у них асцита в раннем послеоперационном периоде. При этом значимых отличий в частоте развития послеоперационных осложнений в группах не выявлено [30].

Х. Yап и соавт. [30] в рандомизированном мультицентровом контролируемом исследовании с похожим дизайном (3 дня предоперационной питательной поддержки + 7 дней послеоперационного энтерального питания через назоеюнальный зонд аналогичной питательной смесью), куда было включено 200 больных, показали более быстрое функциональное восстановление желудочно-кишечного тракта (восстановление перистальтики) и печени (меньшая концентрация общего билирубина, протромбинового времени, международного нормализованного отношения; более высокая концентрация альбумина и преальбумина на 7-е послеоперационные сутки). Возможно, причиной лучших результатов стала более продолжительная, по сравнению с предыдущим исследованием [29], питательная поддержка в раннем послеоперационном периоде. Эти результаты свидетельствуют, что раннее энтеральное питание может улучшить нутритивный статус и способствовать восстановлению функции желудочно-кишечного тракта у пациентов, перенесших операцию на печени. Это принципиальный момент, поскольку парез кишечника, отек и нарушение его барьерной функции часто встречаются у пациентов после резекции печени, а при циррозе и портальной гипертензии кишечная бактериальная транслокация и эндотоксемия в системе воротной вены еще более выражены. Именно поэтому скорейшее восстановление перистальтики будет препятствовать бактериальной транслокации и развитию сепсиса. С другой стороны, в послеоперационном периоде нарушается структура и функция гепатоцитов, процесс желчеотделения, снижается скорость жирового обмена, и стандартная диета не может считаться адекватной из-за нарушенной ассимиляции питательных субстратов, вследствие чего и необходима заместительная питательная поддержка [31].

В настоящее время для клинического использования доступны разнообразные формулы энтерального питания, причем состав и пищевая ценность смесей существенно различаются. В последнее время все больший интерес вызывает энтеральное питание с высоким содержанием белка с приемлемыми для больного пищевыми отдушками. Не секрет, что вкусовые пристрастия онкологических больных из-

вращения. Негативное влияние сенсорных изменений сказывается на состоянии больного: появляется отвращение к пище, вызывающее алиментарную недостаточность; на 20–25% снижается поступление энергии, провоцируя ухудшение нутритивного статуса и качества жизни [32–36], поэтому выбор энтеральной смеси с подходящим для больного вкусом приобретает особое значение.

В 2018 г. было опубликовано исследование, целью которого был отбор и валидизация инновационных вкусов Нутридринк Компакт Протеин (Нутриция, Нидерланды), которые оптимально подошли бы пациентам с онкологическим заболеваниями и нарушениями восприятия вкусов и запахов. В исследование были включены больные онкологическими заболеваниями старше 18 лет, получавшие противоопухолевую терапию ($n=50$). Согласно дизайну исследования, в ходе 45–90-минутного интервью пациенты отвечали на вопросы об общих вкусовых пристрастиях, заполняли опросник изменения сенсорных ощущений для оценки изменений восприятия вкусов и запахов, ощущений в ротовой полости с момента начала противоопухолевой терапии. Оценка сенсорных характеристик 5 инновационных вкусов Нутридринк Компакт Протеин с сенсорным компонентом проводилась на основе сипинг-теста по 10-балльной шкале. Как оказалось, у 60% обследованных пациентов наблюдалось нарушение восприятия вкуса, и именно у этих пациентов (в сочетании или без нарушения восприятия запахов) зафиксирована достоверная разница между вкусовыми предпочтениями. Респондентами были отмечены три наиболее понравившихся вкуса изучаемого продукта: охлаждающий фруктово-ягодный вкус ($6,8\pm 1,7$), нейтральный ($6,5\pm 1,9$) и согревающий вкус имбиря и тропических фруктов ($6,0\pm 2,0$). В ходе исследования было обнаружено, что более чем у половины пациентов, получающих противоопухолевую терапию, наблюдались альтерации вкусовых ощущений. Пациенты с дисгевзией были более разборчивы при выборе энтерального питания. Эти результаты указывают на то, что при выборе сипинга для онкологических больных следует учитывать наличие изменений вкуса [37].

Применение смесей с сенсорными компонентами (охлаждающий, согревающий и нейтральный вкус) позволяет дифференцированно подходить к выбору смеси у пациентов с измененными вкусовыми ощущениями. Так, смесь со вкусом имбиря и тропических фруктов содержит согревающие вещества естественного происхождения, такие же как в остром перце, которые активируют ощущения тройничного нерва и делают вкусовые восприятия

более яркими. Капсаицин — алкалоид, один из компонентов жгучего перца — избирательно взаимодействует с рецептором TRPV1 и в низких дозах активирует его [38].

Смесь с охлаждающим фруктово-ягодным вкусом содержит производные ментола, обладающие охлаждающим эффектом и активирующие периферические сенсорные нейроны. Благодаря ощущению изменения температуры в ротовой полости происходит снижение болевых ощущений при приеме пищи, притупляется жжение и уменьшаются приступы тошноты при проведении противоопухолевой терапии. Вещества подобные ментолу, входящие в состав смеси, активируют рецептор TRPM8 — ионный канал, который отвечает за формирование ощущения холода. Ментол снижает температурный порог активации TRPM8, и под его воздействием в ротовой полости возникает чувство холода при неизменной температуре окружающей среды [39].

Нейтральный вкус, по нашим наблюдениям, помогает уменьшить влияние от дополнительных раздражителей, снизить гиперчувствительность и приглушить неприятные вкусовые ощущения в ротовой полости, поэтому подойдет тем пациентам, которые не воспринимают ярко выраженные вкусы на том или ином этапе терапии [40].

Вышеперечисленные инновации помогают пациентам подобрать для себя оптимальный продукт, который позволит избежать прогрессирования кахексии. Обсуждаемая энтеральная смесь доступна в России, она содержит 14,6 г белка в 100 мл. На долю углеводов приходится 41% энергии, на долю жиров — 34%, жировой компонент представлен в основном мононенасыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами, причем соотношение $\omega-6$ и $\omega-3$ жирных кислот составляет 5:1, являясь оптимальным [41]. Особенности рецептуры позволяют назначать дополнительное энтеральное питание, компенсируя недостаток питания маленьким объемом.

Таким образом, чтобы добиться выполнения рекомендаций ESPEN по проведению питательной поддержки у онкологических больных или больных с поражением печени, необходимо обеспечить пациента белком от 1,2 до 1,5 г/кг массы тела в день при калорийности рациона 25–30 ккал/кг массы тела в день. Естественное питание не обеспечивает этих потребностей, и включение в рацион небольшого объема высокобелкового питания решает возникшую проблему. Согласно рекомендациям ESPEN, предоперационная питательная поддержка должна проводиться пациентам с нарушенным статусом питания в течение 7–14 дней до операции и возобновляться

в первые-вторые послеоперационные сутки редуцированным объемом с постепенным повышением его до расчетного. При саркопении, ассоциированной с ожирением (характерно для хронических поражений печени), необходимо назначать объем питания из расчета на идеальную массу тела. В послеоперационном периоде рекомендуется проводить питательную поддержку в течение 7–10 дней и затем продолжать ее на амбулаторном этапе [15, 28, 41].

Заключение

Современное противоопухолевое лечение, в том числе злокачественных поражений печени, — агрессивный, многокомпонентный, многоэтапный и длительный процесс. Сопроводительная терапия, в состав которой входит питательная поддержка, занимает в нем важное место, способствуя достижению лучших результатов на всех этапах лечения. Сохранение питательного статуса больного препятствует развитию саркопении, что в свою очередь способствует предотвращению различных непосредственных осложнений хирургического лечения, в том числе и пострезекционной печеночной недостаточности. Энтеральное питание, обладая безусловным преимуществом перед парентеральным, адекватно обеспечивает больного питательными субстратами, а современные смеси помогают решить не менее важную проблему — добиться улучшения вкусового восприятия энтерального питания. Это значительно повышает комплаентность пациентов и позволяет выполнить рекомендации по проведению питательной поддержки у этой когорты больных.

Список литературы / Referens

1. Обухова О.А., Багрова С.Г., Бесова Н.С., и др. Оценка нутритивного статуса пациентов с неоперабельным раком желудка на момент начала противоопухолевого лечения. Предварительные результаты проспективного наблюдательного исследования // *Трудный пациент*. — 2018. — Т. 16. — № 6. — С. 6–11. [Obukhova OA, Bagrova SG, Besova NS, et al. Assessment of the nutritional status of patients with inoperable gastric cancer at the time of initiation of antitumor treatment. Preliminary results from a prospective observational study. *Trudnyi patsient*. 2018;16(6):6–11. (In Russ).]
2. Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема // *Медицинский совет*. — 2016. — № 10. — С. 10–18. [Breder VV, Kosyrev VYu, Kudashkin NE, Laktionov KK. Hepatocellular cancer in the Russian Federation as a social and medical problem. *Meditinskii sovet*. 2016;(10):10–18. (In Russ).]
3. Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — № 4. — С. 4–12. [Breder VV. Risk factors for hepatocellular carcinoma in oncology practice. The experience of the NN Blokhin Russian Cancer Research Center. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2016;(4):4–12. (In Russ).]
4. Lee YA, Cohet C, Yang Y, et al. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1497–1511. doi: 10.1093/ije/dyp280
5. De Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755–762. doi: 10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3
6. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on

Дополнительная информация

Источник финансирования. Подготовка статьи осуществлена при поддержке компании Нутриция.

Конфликт интересов. Спонсор публикации не принимал участие в подготовке статьи, поиске первоисточников и анализе данных, написании и правке рукописи, формировании выводов.

Автор декларирует отсутствие иных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Information

Funding source. The manuscript had been writing with the support of Nutricia company.

Competing interests. The sponsor of the publication did not participate in the preparation of the article, searching and analysis of data, writing and editing of the manuscript, formation of conclusions.

The authors declare that they have no other competing interests.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

- risk factors. *Cancer Sci.* 2010;101(3):579–585. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01458.x
7. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(5):261–280. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51
 8. Desjardin M, Bonhomme B, Le Bail B, et al. Hepatotoxicities induced by neoadjuvant chemotherapy in colorectal cancer liver metastases: distinguishing the true from the false. *Clin Med Insights Oncol.* 2019;13:1179554918825450. doi: 10.1177/1179554918825450
 9. Вишневикий В.А., Коваленко Ю.А., Андрейцева О.И., и др. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, оценки факторов риска, профилактики и лечения // *Украинский журнал хирургии.* — 2013. — № 3. — С. 172–182. [Vishnevsky VA, Kovalenko YuA, Andreytseva OI, et al. Post-resection hepatic failure: current problems of definition, epidemiology, pathogenesis, assessment of risk factors, prevention and treatment. *Ukrainian Journal of Surgery.* 2013;(3):172–182. (In Russ).]
 10. Ciuni R, Biondi A, Grosso G, et al. Nutritional aspects in patient undergoing liver resection. *Updates Surg.* 2011; 63(4):249–252. doi: 10.1007/s13304-011-0121-4
 11. Zhao Y, Deng Y, Peng J, et al. Does the preoperative prognostic nutritional index predict survival in patients with liver metastases from colorectal cancer who underwent curative resection? *J Cancer.* 2018;9(12):2167–2174. doi: 10.7150/jca.25346
 12. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget.* 2017;8(45):79884–79896. doi: 10.18632/oncotarget.20168
 13. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, et al. Preoperative visceral adiposity and muscularity predict poor outcomes after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2019;8(2):92–109. doi: 10.1159/000488779
 14. Обухова О.А. Необходима ли питательная поддержка больным с онкологическими заболеваниями? // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* — 2009. — Т. 2. — № 4. — С. 343–348. [Obukhova OA. Is nutritional support needed for patients with cancer? *Clinical hematology oncology. Basic research and clinical practice.* 2009;2(4):343–348. (In Russ).]
 15. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019; 38(2):485–521. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.022
 16. Хвашевская Г.М., Неробеева С.И., Бобков В.Я., Крыжановский В.Л. Основные клинические синдромы при заболеваниях гепатобилиарной системы: учебно-методическое пособие. — Минск: БГМУ, 2018. — 24 с. [Khvashevskaya GM, Nerobeeva SI, Bobkov VYa, Kryzhanovsky VL. The main clinical syndromes in diseases of the hepatobiliary system: training manual. Minsk: BGMU; 2018. 24 p. (In Russ).]
 17. Hassanain M, Schricker T, Metrakos P, et al. Hepatic protection by perioperative metabolic support? *Nutrition.* 2008; 24(11–12):1217–1219. doi: 10.1016/j.nut.2008.05.019
 18. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, et al. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(3):227–232. doi: 10.1080/07315724.2004.10719365
 19. Richter B, Schmandra TC, Golling M, Bechstein WO. Nutritional support after open liver resection: a systematic review. *Dig Surg.* 2006;23(3):139–145. doi: 10.1159/000094345
 20. Lam VW, Poon RT. Role of branched-chain amino acids in management of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2008;38(Suppl 1):107–115. doi: 10.1111/j.1872-034X.2008.00435.x
 21. Choudry HA, Pan M, Karinch AM, Souba WW. Branched-chain amino acid-enriched nutritional support in surgical and cancer patients. *J Nutr.* 2006;136(Suppl 1):314–318. doi: 10.1093/jn/136.1.314S
 22. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(4):202–209. doi: 10.1038/ncpgasthep0443
 23. Okabayashi T, Nishimori I, Sugimoto T, et al. Effects of branched-chain amino acids-enriched nutrient support for patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(12):1869–1873. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05504.x
 24. Fan ST, Lo CM, Lai EC, et al. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1994;331(23):1547–1552. doi: 10.1056/NEJM199412083312303
 25. Hachiya H, Aoki T, Iso Y, et al. Effects of branched-chain amino acids on postoperative tumor recurrence in patients undergoing curative resection for hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020;27(11):819–829. doi: 10.1002/jhbp.830
 26. Ichikawa K, Okabayashi T, Maeda H, et al. Oral supplementation of branched-chain amino acids reduces early recurrence after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Surg Today.* 2013; 43(7):720–726. doi: 10.1007/s00595-012-0288-4
 27. Melloul E, Hübner M, Scott M, et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *World J Surg.* 2016;40(10):2425–2440. doi: 10.1007/s00268-016-3700-1
 28. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3): 623–650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
 29. Yao H, Bian X, Mao L, et al. Preoperative enteral nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a strengthening the reporting of observational studies in epidemiology article. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(46):e2006. doi: 10.1097/MD.0000000000002006
 30. Yan X, Liu L, Zhang Y, et al. Perioperative enteral nutrition improves postoperative recovery for patients with primary liver cancer: a randomized controlled clinical trial. *Nutr Cancer.* 2020;1–9. doi: 10.1080/01635581.2020.1814824

31. Свиридова С.П., Патютко Ю.И., Горожанская Э.Г., и др. Пострезекционная печеночная недостаточность у онкологических больных // *Вестник интенсивной терапии*. — 2010. — № 4. — С. 54–58. [Sviridova SP, Palyutko YuI, Gorozhanskaya EG, et al. Post-resection hepatic failure in cancer patients. *Intensive care bulletin*. 2010;(4):54–58. (In Russ).]
32. Spotten LE, Corish CA, Lorton CM, et al. Subjective and objective taste and smell changes in cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28(5):969–984. doi: 10.1093/annonc/mdx018
33. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, et al. Characterization of chemosensory alterations in advanced cancer reveals specific chemosensory phenotypes impacting dietary intake and quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(4):673–683. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.06.022
34. Boltong A, Keast R. The influence of chemotherapy on taste perception and food hedonics: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(2):152–163. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.04.008
35. Boltong A, Keast R, Aranda S. Experiences and consequences of altered taste, flavour and food hedonics during chemotherapy treatment. *Support Care Cancer*. 2012; 20(11):2765–2774. doi: 10.1007/s00520-012-1398-7
36. Bressan V, Bagnasco A, Aleo G, et al. The life experience of nutrition impact symptoms during treatment for head and neck cancer patients: a systematic review and meta-synthesis. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1699–1712. doi: 10.1007/s00520-017-3618-7
37. De Haan JJ, Moshage Y, Kluijthoof D, et al. Impact of taste alterations during systemic anti-tumour therapy on the liking of oral nutritional supplements with adapted flavours. *Ann Oncol*. 2018;(Suppl 8):viii620. doi: 10.1093/annonc/mdy300.054
38. Спиридонов В.К., Толочко З.С. Капсаицин-чувствительные нервы и окислительный стресс // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. — 2010. — Т. 30. — № 4. — С. 76–81. [Spiridonov VK, Tolochko ZS. Capsaicin-sensory nerves and oxidative stress. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;30(4):76–81. (In Russ).]
39. Liu B, Fan L, Balakrishna S, et al. TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. *Pain*. 2013;154(10):2169–2177. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.043
40. Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., и др. Применение дополнительного орального питания при проведении противоопухолевой химиотерапии. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование // *Вестник интенсивной терапии*. — 2009. — № 3. — С. 47–52. [Obukhova OA, Kashiya ShR, Kurmukov IA, et al. The use of additional oral nutrition during anticancer chemotherapy. A prospective randomized controlled trial. *Intensive care bulletin*. 2009;(3):47–52. (In Russ).]
41. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1): 11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015

Информация об авторах

Обухова Ольга Аркадьевна, к.м.н.; адрес: 115487, Россия, Москва, ул. Каширское шоссе, д. 24; e-mail: obukhova0404@yandex.ru, eLibrary SPIN: 6876-7701

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>

Курмуков Илдар Анварович, к.м.н., с.н.с.; e-mail: kurmukovia@gmail.com, eLibrary SPIN: 3692-5202

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>

Юнаев Григорий Сергеевич; e-mail: garik_dr@mail.ru, eLibrary SPIN: 4410-8937

ORCID: <https://orcid.org/000-0002-9562-9113>

Authors Info

Olga A. Obukhova, MD, PhD; address: 24 Kashirskoe sh., 115478, Moscow, Russia; e-mail: obukhova0404@yandex.ru, eLibrary SPIN: 6876-7701

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>

Ildar A. Kurmukov, MD, PhD, senior researcher; e-mail: kurmukovia@gmail.com, eLibrary SPIN: 3692-5202

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>

Grigory S. Yunaev, MD; e-mail: garik_dr@mail.ru, eLibrary SPIN: 4410-8937

ORCID: <https://orcid.org/000-0002-9562-9113>