

НУТРИТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ СТАНДАРТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Я. А. Корчагин, В. Т. Долгих, О. В. Корпачева

Цель научного исследования патогенетически обосновать целесообразность использования нутриентов для уменьшения функционально-метаболических нарушений, развивающихся у детей на фоне стандартной химиотерапии после хирургического лечения медуллобластомы. В исследование включено 80 детей с медуллобластомой мозжечка в возрасте от 6 до 16 лет. 40 пациентам выполнено хирургическое удаление опухоли с последующей химиолучевой терапией, еще 40 детей дополнительно к хирургической и химиолучевой терапии получали нутритивную поддержку в виде изокалорической смеси Нутрикомп Стандарт Ликвид. Установлено, что нутриенты уменьшают вторичную альтерацию, способствуют более быстрой репарации тканей, нормализуют процессы свободно-радикального окисления, уменьшают интенсивность катаболических процессов и выраженность интоксикации, стимулируют гемопоэз.

Ключевые слова: медуллобластома у детей, гематологические и биохимические нарушения, нутриенты.

ВВЕДЕНИЕ

Медуллобластома – опухоль, поражающая центральную нервную систему [1–2], наиболее часто встречается у детей в возрасте до 10 лет, причем у мальчиков наблюдается в 2–3 раза чаще, чем у девочек [3–4]. Десятилетняя выживаемость детей с медуллобластомой достигает 35 % [5]. Причины возникновения медуллобластомы, пусковые факторы патогенеза опухоли остаются неизвестными [6–7]. В этой связи более углубленные знания о характере и направленности функционально-метаболических нарушений в организме – носителя опухоли, позволят выявить отдельные звенья патогенеза, уточнить и, возможно, расширить подходы к патогенетической терапии заболевания, профилактике и лечению рецидивов [8].

Цель работы – патогенетически обосновать целесообразность использования нутриентов для уменьшения функционально-метаболических нару-

шений, развивающихся у детей на фоне стандартной химиотерапии, после хирургического лечения медуллобластомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты Клинического онкологического диспансера г. Омска в период с 2009 по 2014 гг. Проведено динамическое обследование и наблюдение 80 детей с медуллобластомой мозжечка (I группа – основная, n = 40; II группа – сравнения, n = 40) и 20 здоровых детей (III группа – контрольная). Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных магнитно-резонансной и компьютерной томографии, гистологического исследования биоптата, полученного во время операции. Послеоперационное лечение осуществлялось в отделении химиотерапии. Возраст детей на момент первичного обращения в онкологический диспансер составлял 10,5

NUTRITIONAL DEFICIENCY AS A PATHOGENIC FACTOR IN FUNCTIONAL AND METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN RECEIVING STANDARD CHEMOTHERAPY AFTER SURGICAL TREATMENT OF BRAIN MEDULLOBLASTOMA

Ya. A. Korchagina, V. T. Dolgikh, O. V. Korpacheva

The objective is pathogenic rationale behind using nutrients to suppress functional and metabolic disorders in children exposed to standard chemotherapy after surgical medulloblastoma removal. The study covers 80 children 6 to 16 years old with cerebellum medulloblastoma who have undergone surgical tumor removal with subsequent chemotherapy. Another 40 patients have undergone surgical tumor removal with subsequent chemo- and radiation therapy, and 40 children who have received chemo, radiation therapy, and extra nutrients being Nutricomp Standard Liquid isocaloric mixture. It has been found that the nutrients reduce secondary alteration, facilitate faster tissue reparation, normalize free radical oxidization, reduce catabolic rate and intoxication, stimulate hematopoiesis.

Keywords: medulloblastoma in children, hematological and biochemical disorders, nutrients.

± 1,7 лет. Объемное образование мозжечка и клиническая симптоматика, послужившие поводом для обращения за медицинской помощью, у всех пациентов были выявлены впервые. Перед включением детей в исследовательскую группу их родителям сообщали о характере предстоящего исследования и получали информированное согласие на участие детей в исследовании, одобренное этическим комитетом Омского государственного медицинского университета.

Для диагностики основной патологии использовали магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ). МРТ проводили на аппарате 1,5-тесловом магнитно-резонансном томографе (Siemens), а КТ – на 64-срезовом компьютерном томографе (Philips). Ультразвуковое исследование до и после операции выполняли всем пациентам на аппаратах Voluson E8 (General Electric Medical Systems, США), PRO FOCUS BK (Швеция), Hitachi ASCENDENS (Япония).

Всем пациентам до госпитализации, после операции и после химиолучевой терапии проводили идентичный спектр лабораторных исследований венозной крови. Биохимические показатели плазмы крови определяли с помощью стандартных наборов реактивов иммунохимическим методом (анализатор Cobas e-601, Roche Diagnostics, Франция). Развернутый анализ крови осуществляли на гематологическом анализаторе LH750 (Бекмен Культер, США). Регистрацию хемилюминесценции цельной крови, сыворотки крови и эритроцитов, усиленную раствором люминола, осуществляли с помощью аппарата «Хемилюминер-003» с компьютерным обеспечением и выводом хемилюминограмм на принтер. Регистрировали значения спонтанной светимости (у. е.), вспышки (у. е.) и светосуммы (у. е.х мин).

Лечение детей II группы включало хирургическое удаление новообразования, лучевую и химиотерапию. Удаление опухоли проводилось в тотальном объеме. На завершающем этапе рану герметично закрывали твердой мозговой оболочкой с дальнейшим послойным ушиванием тканей. На 20–25-й день после оперативного вмешательства проводили химиолучевое лечение согласно протоколу М-2000 (протокол лечения разработан совместно ФГУ ФНКЦ ДГОИ и ИНХ им. акад. Н. Н. Бурденко).

К началу химиолучевой терапии приступали на 7-й день госпитализации. Краниоспинальное облучение по радикальной программе проводили в следующем объеме: головной мозг с включением шейного отдела спинного мозга до уровня нижнего края С3–С4 облучали с двух параллельных боковых полей в положении лежа на боку или на животе. Суммарная очаговая доза для краниоспинального облучения составляла 36 Гр. Параллельно облучали заднюю черепную ямку, а также использовали два встречных боковых поля. Верхняя граница зоны облучения – на уровне мозжечкового намета, нижняя – по наружной поверхности затылочной кости. Суммарная очаговая доза при этом составляла 54 Гр. Сеанс облучения проводили ежедневно, 5 фракций (дней) в неделю, разовая доза облучения составляла не более 2 Гр (1,8–2 Гр). Параллельно с 7-го дня госпитализации еженедельно (курс – 6 введений) вводили химиопрепарат винкристин в дозе 1,5 мг/м² внутривенно капельно.

В I (основной) группе больных помимо перечисленных методов терапии и диагностического контроля использовали нутриенты как дополнительный

источник энергии. Необходимость восполнения энергетических потребностей у данной категории пациентов обоснована, по крайней мере, двумя фактами: во-первых, даже в отсутствии какой-либо патологии дети в среднем съедают 50–80 % общего объема порции; во-вторых, практически в 100 % случаев у детей, получающих химиолучевую терапию, наблюдается тошнота и/или рвота. В качестве продукта использовали изокалорическую смесь Нутрикомп Стандарт Ликвид (B. Braun, Германия).

Смесь использовали согласно инструкции. Рекомендуемый объем смеси рассчитывали по формуле $V_{\text{сут.}} = n \times 50 \text{ мл}$, где n – возраст ребенка в годах. В течение суток дети пили смесь самостоятельно или ее добавляли в готовый продукт (например, кашу, кефир, йогурт). Смесь назначали с 7-го дня госпитализации в течение всего времени пребывания в стационаре. Выбор данной смеси был обусловлен, прежде всего, основным диагнозом пациентов, длительным курсом химиолучевой терапии, а также отсутствием пищевых волокон, глютена и лактозы в препарате. Существенную роль в выборе препарата сыграли также изокалорийность смеси (1 ккал/1 мл), ее низкая осмолярность (205 мосм/л) и полноценный белковый состав (3,8 г белка/1 мл). В качестве двух контрольных точек были выбраны 30-й день послеоперационного периода (соответствует периоду повторной госпитализации в отделение химиотерапии после оперативного вмешательства) и 60-й день химиолучевой терапии (соответствует окончанию первого этапа химиолучевой терапии).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica-6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (σ). Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). Критический уровень значимости статистических гипотез принимали равным 0,05 [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Включение нутриентов в схему стандартной химиотерапии детей с медуллобластомами головного мозга позволило к 30-м суткам наблюдения констатировать статистически значимое увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови на 8,4 % и 15,8 % соответственно (табл. 1), а к 60-м суткам – на 11,1 % и 18,4 %. Примечательно, что содержание эритроцитов на 30-й день, а гемоглобина на 60-й день не отличались от нормативных значений. У детей без нутритивной поддержки на 30-е сутки наблюдения отмечалось максимальное снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в единице объема периферической крови.

Содержание тромбоцитов в единице объема периферической крови у детей основной группы (при проведении нутритивной поддержки) оказалось существенно выше, чем у детей группы сравнения: через 30 дней на 56,5 %, а через 60 дней – на 20,9 %.

Показатель гематокрита у детей обеих групп на протяжении двух месяцев сохранялся в пределах 0,29–0,30 л/л, что на 13–17 % меньше, чем в контроле (III группа). Вероятно, это было обусловлено увели-

чением объема циркулирующей плазмы вследствие проводимой инфузионной терапии.

Величина СОЭ на момент госпитализации в основной группе пациентов в 5 раз превышала нормативные значения. В ходе лечения она уменьшалась, однако даже к концу наблюдения оказалась в 3 раза большей, чем в контроле. Аналогичная динамика величины показателя прослеживалась и у детей группы сравнения.

Содержание отдельных видов лейкоцитов в единице объема периферической крови (табл. 1) у пациентов обеих групп было сопоставимым. Однако в процессе лечения у детей, не получавших нутритивной поддержки (II группа, группа сравнения), нарастала лейкопения, тогда как в основной группе на фоне нутритивной поддержки содержание лейкоцитов динамично возрастало и к концу наблюдения не отличалось от контрольных значений, превышая на 50–75 % значение показателя у детей группы сравнения. Статистически значимых различий процентного соотношения отдельных видов лейкоцитов (лейкоцитарной формулы) не найдено.

Сравнительная оценка динамики гематологических показателей в группах позволяет предположить, что нутриенты, входящие в состав питательной смеси, обладают протективным эффектом в отношении гемопоэза, нивелируя негативное влияние интоксикации, обусловленной опухолевой прогрессией и химиотерапией.

Уровень глюкозы плазмы крови как основного источника энергии на протяжении всего периода проведения химиотерапии у детей основной группы, несмотря на вводимые нутриенты, практически не отличался от значений показателя в группе сравнения (табл. 2). Углеводы, по-видимому, использовались для

синтеза неуглеводных продуктов и энергетического обеспечения процессов детоксикации организма [10]. Об этом свидетельствует и тот факт, что содержание молочной и пировиноградной кислот в течение всего периода наблюдения статистически значимо не отличалось от контроля. Более того, содержание недоокисленных продуктов (лактата и пирувата) в крови детей, получавших химиотерапию с нутриентами, оказалось на 15–20 % меньше, чем в группе сравнения. Это свидетельствует о том, что помимо субстратного «голода», благодаря модификации комплексной терапии, нивелировался и кислородный «голод», что позитивно сказалось на функционально-метаболическом состоянии печени, способствовало стабилизации клеточных мембран и снижению интенсивности процессов свободно-радикального окисления [10].

Содержание белка в плазме крови на фоне лечения в основной группе увеличилось по сравнению с исходными значениями показателя (через 30 дней на 6,2 %, а через 60 дней – на 9,2 %), а в группе сравнения, напротив, уменьшилось. К 30-м и 60-м суткам наблюдения статистически значимая разница между содержанием белка в крови детей этих групп составляла 12,1 % и 8,4 % соответственно.

Сравнение белковых фракций у пациентов I и II групп выявило сходную динамику. Так, прирост содержания альбумина по отношению к исходному значению в группе с применением нутриентов к 30-м суткам достигал 9,7 %, а к 60-м суткам – 13,1 %. Содержание глобулинов в эти же сроки возросло на 8,0 % и 12,0 % соответственно. У детей группы сравнения (без применения нутриентов) выявлено уменьшение содержания в плазме крови и альбуминов, и глобулинов. В результате столь разнонаправленных изменений белковых фракций у детей обеих групп разница в со-

Таблица 1

Гематологические показатели детей, получивших стандартную (группа II) и модифицированную (группа I) химиотерапию по поводу медуллобластомы головного мозга (Me, LQ; HQ)

Показатель	Группа I (n = 40)			Группа II (n = 40)			Группа III (n = 20)
	До лечения	30 дней	60 дней	До лечения	30 дней	60 дней	
Гемоглобин, г/л	112* (101; 116)	122*^# (117; 129)	125^# (123; 135)	111* (101; 119)	108* (99; 116)	111# (106; 123)	135 (127; 138)
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,8* (3,3; 4,1)	4,4^# (4,0; 4,6)	4,5^# (4,2; 4,8)	3,7* (3,2; 4,0)	3,2* (3,0; 4,0)	4,0* (3,4; 4,1)	4,3 (4,1; 4,5)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	212* (179; 246)	231# (194; 263)	226*# (193; 269)	222* (180; 256)	147*^ (119; 165)	187* (168; 239)	295 (262; 315)
СОЭ, мм/ч	27,5* (19,0; 33,3)	21,9*^ (19,9; 26,1)	16,5^* (13,0; 21,4)	25,0* (21,5; 27,0)	21,0* (19,2; 26,3)	18,0*^ (15,7; 21,0)	5,2 (3,6; 5,8)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,3 (5,1; 6,7)	6,0# (4,1; 7,3)	5,6# (3,9; 4,8)	5,2 (4,6; 7,3)	3,6*^ (2,5; 3,9)	4,5* (3,9; 6,1)	6,1 (5,5; 6,9)
Нейтрофилы, %	69,0 (53,0; 70,0)	73,0* (59,8; 79,3)	76,5*^ (68,0; 80,3)	75,0 (67,0; 79,0)	77,0 (66,3; 82,0)	75,5 (65,5; 80,0)	66,5 (61,9; 69,7)
Эозинофилы, %	1,0 (0,0; 2,3)	2,0^ (1,0; 3,0)	1,5 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Лимфоциты, %	17,5 (15,0; 23,0)	18,5 (14,0; 31,5)	16,5*^ (13,5; 22,0)	17,0 (15,0; 22,3)	16,0* (12,0; 20,0)	16,0* (14,0; 20,0)	25,0 (22,0; 27,0)
Моноциты, %	5,0 (2,8; 7,0)	5,0 (3,8; 7,0)	4,5* (1,8; 6,0)	5,0 (2,0; 7,0)	5,0* (2,7; 6,2)	5,0* (2,0; 7,0)	7,0 (6,0; 8,0)

Примечание: группа III – контроль; * – достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к контролю; ^ – достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к параметрам до лечения; # – достоверность различий ($p < 0,05$) между группами I и II.

держании альбуминов через месяц составляла 25,9 %, через 2 месяца – 11,7 %, а глобулинов – 28,6 % и 30,2 % соответственно. Таким образом, включение нутриентов в схему химиотерапии детей с медуллобластомами головного мозга позволило добиться к окончанию терапии повышения исходно сниженного уровня альбуминов и глобулинов практически до контрольных значений (табл. 2).

Модификация стандартной химиотерапии нутриентами позволила предотвратить выраженные нарушения метаболических процессов в организме детей с медуллобластомами головного мозга и предотвратить преобладание метаболических реакций катаболической направленности в белковом обмене. В частности, концентрация мочевины в плазме крови детей основной группы снижалась в среднем на 5–7 %, а содержание креатинина оставалось на протяжении всего периода лечения практически неизменным (колебания концентрации креатинина в сыворотке крови не превышали 1–2 %). Такие изменения, с одной стороны, свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики в процессах синтеза и разрушения белковых молекул, а с другой – о достаточно сохранной детоксигирующей функции печени и менее выраженной деструкции мембран гепатоцитов [10].

Активность АСТ в крови детей основной группы на фоне вводимых нутриентов достоверно не изменялась по сравнению с исходным уровнем. При этом выявлены статистически значимые различия активности фермента при сравнении с группой пациентов, не получавших нутриенты: на 30-е сутки более чем на

20 %. Повышенная «утечка» АСТ в плазму крови у детей группы сравнения свидетельствует о деструкции мембран гепатоцитов и нарушении их функционального состояния. Последнее подтверждается ростом на 20–25 % концентрации в крови общего билирубина у детей группы сравнения ($r = 0,78$; $p < 0,05$) и отсутствием увеличения содержания билирубина у детей основной группы ($r = 0,85$; $p < 0,05$).

Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что одним из патогенетических факторов белковой недостаточности, детоксицирующей функции печени, а также структурной альтерации гепатоцитов у детей с медуллобластомами головного мозга являются энергетический «голод» и уменьшение поступления экзогенных субстратов. Существование столь взаимосвязанных и взаимно усиливающих друг друга патогенетических факторов приводит к формированию порочного круга, ключевым звеном которого является нутритивная недостаточность. Включение в схему химиотерапии нутриентов позволяет устранить ведущий патогенетический фактор (нутритивную недостаточность) и разорвать порочный круг.

Нормализация синтетической функции печени подтверждена и результатами определения биохимических метаболитов. Как представлено в табл. 2, содержание β -липопротеинов на фоне нутритивной поддержки увеличилось на 12,4 % по сравнению с исходным уровнем, что даже превышало контрольный уровень (на 16,5 %) и достоверно отличалось от значения показателя в группе сравнения. Более существенным представляется статистически значимое по от-

Таблица 2

Биохимические показатели крови детей, получивших стандартную (группа II) и модифицированную (группа I) химиолучевую терапию по поводу медуллобластомы головного мозга (Me, LQ; HQ)

Показатель	Группа I (n = 40)			Группа II (n = 40)			Группа III (n = 20)
	До лечения	30 дней	60 дней	До лечения	30 дней	60 дней	
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,6; 5,5)	5,0 (4,7; 5,4)	5,0 (4,5; 5,3)	5,2 (4,8; 5,5)	5,0 (4,6; 5,4)	5,0 (4,7; 5,5)	5,2 (4,8; 5,6)
Общий белок, г/л	67,5 (64,0; 70,0)	71,7 [#] (68,0; 75,3)	73,7 ^{^#} (72,9; 76,3)	67,5 (64,0; 71,0)	64,0* (60,8; 68,0)	68,0 (64,7; 72,0)	73,2 (69,1; 75,4)
Альбумины, г/л	39,0 (36,8; 42,0)	42,8 [#] (39,2; 46,0)	44,1 ^{^#} (42,4; 47,4)	43,0 (40,0; 45,3)	34,0* [^] (30,0; 36,0)	39,5* (37,7; 42,0)	45,4 (43,1; 47,2)
Глобулины, г/л	25,0 (18,8; 26,3)	27,0 [#] (20,3; 30,5)	28,0 ^{^#} (27,2; 31,8)	25,0 (23,8; 29,0)	21,0* [^] (17,4; 22,1)	21,5* [#] (17,9; 22,9)	29,4 (25,1; 30,5)
Триглицериды, ммоль/л	0,71 (0,64; 0,96)	0,86 [#] (0,71; 1,04)	0,87 [#] (0,68; 1,07)	0,67 (0,45; 0,85)	0,59* (0,39; 0,65)	0,64* (0,39; 0,67)	0,75 (0,69; 0,88)
β -липопротеины, ммоль/л	42,0 (35,0; 43,3)	47,2* ^{^#} (43,7; 50,3)	47,8* ^{^#} (44,4; 51,1)	41,1 (39,0; 43,0)	41,0 (39,0; 42,3)	41,0 (39,0; 42,0)	40,5 (39,0; 43,6)
Мочевина, ммоль/л	4,55 (4,08; 5,23)	4,26 (4,04; 5,23)	4,29 (3,78; 5,22)	4,45 (3,88; 4,93)	4,20 (3,28; 5,03)	4,70 (3,75; 5,15)	4,22 (3,95; 4,55)
Билирубин общий, ммоль/л	10,5 (10,2; 10,9)	10,5 [#] (10,0; 11,0)	10,8 (10,4; 11,1)	10,6 (10,2; 11,0)	12,9* [^] (11,2; 15,8)	10,8 (10,5; 11,1)	10,8 (10,0; 11,2)
АСТ, ммоль/л	0,40 (0,31; 0,49)	0,41 [#] (0,36; 0,45)	0,43 (0,41; 0,46)	0,38 (0,31; 0,43)	0,52* [^] (0,49; 0,79)	0,40* (0,38; 0,45)	0,32 (0,30; 0,35)

Примечание: группа III – контроль; * – достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к контролю,

[^] – достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к параметрам до лечения,

[#] – достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами групп I и II

ношению к группе сравнения увеличение (на 21,1 %) содержания триглицеридов в крови детей основной группы. Можно предположить, что столь значительное увеличенное содержание липидов в крови детей основной группы вызвало как минимум два положительных следствия. Во-первых, будучи резервным источником энергии, жиры способствовали адекватному сопровождению энергоемких процессов, причем как физиологических, так и возникших вследствие влияния патогенных факторов. Во-вторых, липиды, являясь обязательным компонентом клеточных мембран, способствовали более быстрому восстановлению поврежденных клеточных структур [10]. Как следствие, уменьшилась выраженность цитолиза гепатоцитов, а сохранность структурной целостности печени, в свою очередь, обеспечила удовлетворительное течение метаболических процессов, происходящих в самой печени и при непосредственном участии печеночных факторов.

Увеличение в крови концентрации таких онкотически активных веществ, как альбумины и глобулины, сохранность структурно-функционального состояния печени, обмена гормонов (разрушение альдостерона и кортизола) и сбалансированное поступление в организм осмотически активных веществ способствовали поддержанию на должном уровне водно-солевого обмена у пациентов, получавших нутриенты.

Сохранность эритропоэза на уровне, близком к физиологическому, нашло свое отражение в динамике изменений показателей обмена железа (табл. 3). На 30-й день модифицированной химиотерапии уровень сывороточного железа в сыворотке крови детей увеличился на 16,5 %, а к 60-м суткам – на 23,5 % относительно исходных значений. Вследствие разнонаправленного изменения содержания сывороточного желе-

за в исследуемых группах разница между группами на 30-й и 60-й день терапии составила 50,3 % и 33,5 % соответственно в пользу показателей основной группы.

Меньшие повреждения гепатоцитов на фоне введения нутриентов сказались и на концентрации трансферрина и ферритина в крови пациентов (табл. 3). Увеличение концентрации обоих анализов не зависело от длительности терапии, а было обусловлено в основном корректным нутритивным компонентом терапии. В частности, на фоне применения нутриентов уровень трансферрина к концу лечения возрос на 9,7 %, а ферритина – на 8,9 % по отношению к исходным значениям, превышая значения тех же показателей группы сравнения на 25–35 %.

Таким образом, можно утверждать, что повреждение печени вследствие комплексного воздействия патогенных факторов, недостаточность макро- и микроэлементов и опухолевая интоксикация формируют порочный круг, каждый из элементов которого стимулирует механизмы, вызвавшие его образование. Это сопровождается комплексом негативных изменений в процессах синтеза, детоксикации и мембранодеструкции. На наш взгляд, эффект от включения нутриентов подтверждает патогенетическую значимость указанных патогенетических факторов и позволяет «верифицировать» каждый из них.

Вследствие увеличения печенью синтеза трансферрина на фоне применения нутриентов в организме детей оптимизировался транспорт Fe^{3+} , что способствовало нормализации интенсивности процессов свободно-радикального окисления [5]. На фоне нутритивной поддержки отсутствовал значимый рост общей активности окислительного феномена на фоне сохраненного повышенного содержания прооксидантных веществ.

Таблица 3

Показатели обмена железа и хемилюминесценции крови детей, получивших стандартную (группа II) и модифицированную (группа I) химиолучевую терапию по поводу медуллобластомы головного мозга (Me, LQ; HQ)

Показатель	Группа I (n = 40)			Группа II (n = 40)			Группа III (n = 20)
	До лечения	30 дней	60 дней	До лечения	30 дней	60 дней	
Сывороточное железо, мкмоль/л	20,0 (18,0; 22,5)	23,3# (20,4; 26,6)	24,7^# (23,9; 28,1)	20,0 (18,8; 23,3)	15,5*^ (13,0; 17,0)	18,5* (16,8; 21,3)	23,5 (21,8; 25,0)
Трансферрин, г/л	2,98 (2,57; 3,58)	3,27# (2,85; 3,89)	3,28# (2,81; 3,91)	2,75 (2,36; 3,22)	2,21 (2,01; 2,33)	2,01*^ (1,89; 2,14)	2,95 (2,66; 3,35)
Ферритин, мкг/л	82,0 (66,8; 86,0)	89,3^# (88,5; 106,6)	90,2^# (88,8; 108,5)	80,5 (64,0; 97,3)	72,9* (54,2; 75,4)	71,4* (56,1; 75,0)	84,1 (76,2; 90,4)
Светосумма, у.е. × мин	1,44 (1,22; 1,58)	1,90* (1,23; 2,89)	1,62 (0,99; 2,32)	1,56 (0,86; 1,81)	2,22*^ (2,08; 3,51)	1,98*^ (1,26; 3,26)	1,12 (0,84; 1,20)
Спонтанная светимость, у.е.	0,22 (0,15; 0,54)	0,37*# (0,22; 0,48)	0,33* (0,21; 0,43)	0,23 (0,16; 0,42)	0,54*^ (0,49; 0,79)	0,29* (0,49; 0,79)	0,10 (0,08; 0,18)
Вспышка, у.е.	1,03 (0,58; 1,48)	0,95 (0,55; 1,43)	0,89 (0,52; 1,37)	1,09 (0,45; 1,22)	1,12 (1,03; 1,41)	1,14 (1,07; 1,55)	0,92 (0,88; 1,05)
Максимальная светимость, у.е.	1,10 (0,62; 1,63)	1,07 (0,56; 2,16)	0,87 (0,50; 1,77)	0,99 (0,38; 1,04)	1,26*^ (1,14; 1,83)	0,85 (0,56; 1,01)	0,90 (0,45; 0,95)

Примечание: группа III – контроль; * – достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к контролю,

^ – достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к параметрам до лечения;

– достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами групп I и II.

У пациентов обеих групп на протяжении месяца выявлялось усиление интенсивности процессов свободно-радикального окисления. Однако введение нутриентов позволило избежать существенного роста содержания в крови продуктов свободно-радикального окисления, характерного для пациентов группы сравнения. Так, в группе сравнения светосумма максимально увеличилась на 41,0 % по отношению к исходному уровню, а в основной группе – только на 32,9 %.

Очевидно, основными причинами нарастания интенсивности свободно-радикальных процессов у детей, получающих химиолучевую терапию по поводу медуллобластомы, является избыточное поступление в организм химиопрепаратов, стимулирующих образование активных форм кислорода, а также угнетение механизмов, обеспечивающих своевременное связывание активных форм кислорода, главные из которых локализируются в печени. В пользу предположения о большем количестве и более высокой активности свободных радикалов в крови радикальные формы кислорода, у пациентов основной группы свидетельствуют следующие факты. Во-первых, после индукции процессов свободно-радикального окисления ионами железа в пробах этих больных вспышка оказалась на 15–17 % ниже, чем в группе сравнения, практиче-

ски не отличаясь от показателей группы контроля. Во-вторых, в ходе течения окислительных процессов в пробах пациентов основной группы максимальная светимость была на 10 % ниже, чем в группе сравнения на протяжении всего периода наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполненное исследование показало эффективность включения нутриентов в комплексную химиотерапию детей с медуллобластомами головного мозга. При этом влияние питательных субстратов не ограничивается только нормализацией обмена основных макро- и микроэлементов и процессов, непосредственно связанных с ними и зависящих от их концентрации. Приближенное к физиологическим стандартам поступление основных нутриентов опосредованно способствуют меньшей вторичной альтерации тканей, нормализации интенсивности процессов свободно-радикального окисления, процессов детоксикации и гемопоеза, синтеза и катаболизма, интенсивности метаболических реакций. Интегральным результатом этих изменений является уменьшение выраженности нежелательных эффектов химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hinkes B. G., Hoff K. von, Deinlein F. et al. Childhood pineoblastoma: experiences from the prospective multicenter trials HIT-SKK87, HIT-SKK92 and HIT91 // J Neurooncol. 2007. Vol. 81. P. 217–223.
2. Tompson M., Fuller C., Hogg T. et al. Genomic indentification of medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations // J Clin Oncol. 2006. Vol. 24. P. 1924–1932.
3. Шондус Д. Х., Щербенко О. И. Медуллобластома у детей. Клиника, диагностика, лечение, нерешенные проблемы // Вестник РНЦПР. 2013. № 3. Т. 13. С. 1–46.
4. Slampa P., Zitterbart K., Dusek L. et al. Craniospinal irradiation of medulloblastoma in the supine position // Rep Pract Oncol Radiother. 2006. Vol. 11. № 6. P. 265–272.
5. Лукач В. Н., Орлов Ю. П., Долгих В. Т. и др. Обмен железа и его роль при травматической болезни // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 1. С. 78–81.

6. Jones B., Wilson P., Nagano A. et al. Dilemmas concerning dose distribution and the influence of relative biological effect in proton beam therapy of medulloblastoma // Br J Radiol. 2012. Vol. 85. № 10. P. 912–918.
7. Yang Z. J., Ellis T., Markant S. L. et al. Medulloblastoma can be initiated by deletion of patched in lineage-restricted progenitors or stem cells // Cancer Cell. 2008. № 14. P. 135–145.
8. Howell R. M., Giebel A., Koontz-Raisig W. et al. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton craniospinal irradiation for medulloblastoma // Radiat Oncol. 2012. № 7. Vol. 24. P. 116–122.
9. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 144 с.
10. Долгих В. Т. Патофизиология обмена веществ. Омск: ОГМА, 2013. 152 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Корчагина Яна Александровна – врач-онколог, аспирант Омского государственного медицинского университета; e-mail: oncologiya85@mail.ru.

Долгих Владимир Терентьевич – д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета; e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Корпачева Ольга Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета; e-mail: olgkor@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Korchagina Yana Alexandrovna – Postgraduate, Oncologist, Omsk State Medical University; e-mail: oncologiya85@mail.ru.

Dolgikh Vladimir Terentjevich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of Pathophysiology with Clinical Pathophysiology Course, Omsk State Medical University; e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Korpacheva Olga Valentinovna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology with Clinical Pathophysiology Course, Omsk State Medical University; e-mail: olgkor@mail.ru.