

# Инфузионная терапия онкологических больных

В рамках онкологической секции IV Международного конгресса по инфузионной терапии, который состоялся 12-13 октября, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Юрьевич Кобеляцкий обосновал онкологам необходимость владения базовыми знаниями по инфузионной терапии и представил актуальную информацию по данному направлению.

— Злокачественные новообразования значительно снижают адаптивные и функциональные возможности организма. Практически у всех онкологических больных имеются нарушения системы гомеостаза: белкового, углеводного, энергетического, витаминного, водно-электролитного и пр. Эти изменения усугубляются операционной травмой, анестезией, химио-, лучевой терапией, послеоперационным болевым синдромом. Большинство больных имеют многочисленную сопутствующую патологию сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, выделительной систем, что создает значительные трудности в лечении и ухудшает прогноз. Известным фактом является наличие в общей группе онкопациентов большого количества людей пожилого и старческого возраста, организм которых более уязвим к действию повреждающих факторов. Все чаще используются современные более агрессивные методы лучевой и лекарственной терапии, что позволяет эффективно лечить больных на поздних стадиях опухолевого процесса, однако сопровождается высоким риском развития побочных эффектов, приводящих к снижению качества жизни, инвалидизации и даже смерти.

При лечении онкологических заболеваний организм страдает от побочных эффектов противоопухолевой терапии не меньше, чем от самой опухоли. Современная химиотерапия предусматривает развитие у больного приемлемых осложнений, позволяющих большинству пациентов относительно удовлетворительно переносить лечение. Чем больше доза препарата, тем выше его максимальная эффективность, но и больше токсичность. Поэтому восстановление после химиотерапии необходимо для поддержания здоровья и жизненно важных систем организма.

Клинические проявления нежелательных эффектов химиотерапии во многом своеобразны, поэтому профилактика и лечение связанных с ней осложнений представляют в определенной мере специфическую задачу.

**В свете сказанного важным компонентом в лечении пациентов онкологического профиля является рациональная инфузионная терапия, способная модифицировать хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения и органный недостаток, характерные для этой группы больных.**

Токсичность цитостатиков и негативное воздействие химиотерапии на организм можно успешно контролировать путем своевременного назначения инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ). Цели инфузионно-трансфузионной терапии в онкологии: нормализация показателей крови (коррекция лейкопении, анемии, тромбоцитопении), подготовка внутренних органов к токсическому «удару» за 2-3 дня перед химиотерапией, снятие интоксикации между курсами и после лечения, купирование болевого синдрома различного происхождения, вызванного как самой опухолью и метастазами, так и воспалительными реакциями. ИТТ применяется для лечения печеночной и почечной недостаточности, восстановления после химио-, лучевой терапии функции почек, кишечника, иммунитета и микрофлоры, нормализации работы сердца, профилактики развития тромбозов, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сердечной недостаточности, кардиотоксичности.

ИТТ на основе индивидуальной оценки потребности пациента в жидкости является важным компонентом лечения больных онкологического профиля.

Перед назначением ИТТ врачу необходимо оценить состояние волегии пациента, определить целевые точки ИТТ, растворы, необходимые для переливания; сколько, с какой скоростью, когда следует остановиться, а также обеспечить мониторинг водно-электролитного обмена и выбрать клинические ориентиры безопасности лечения. Так, переизбыток вводимой жидкости приводит к гемодилюции и нарушению транспорта кислорода, коагулопатии, объемной перегрузке внутрисосудистого и внесосудистого секторов, дисфункции и отеку легких, риску развития острого респираторного дистресс-синдрома, абдоминального компартмент-синдрома, к повышению центрального венозного давления и спланхическому застою. В то же время дефицит жидкости способствует гипоперфузии, органной дисфункции, ухудшению исхода заболевания.

Изменения объема и состава жидкостей организма могут быть пусковым механизмом воспаления (A. Hubert et al., 2004). Например, потеря внутриклеточной воды приводит к изменению ферментативной активности в клетке, стимулирует выделение провоспалительных цитокинов эпителиальными и лимфоидными клетками, что ведет к острому и поддерживает системное хроническое воспаление. Микроциркуляторные изменения при хроническом системном воспалении представляют собой мозаичные нарушения перфузии органов, не зависящие от макрогемодинамики и провоцирующие водно-электролитные нарушения, кахексию, постепенное развитие во внутренних органах склеротических реакций, снижение функциональных резервов, вплоть до проявлений в финале очевидных признаков органной недостаточности (Черешнев, 2004; А.А. Рязанкина, 2020).

**Главной задачей ИТТ в онкологической практике считается восстановление адекватной тканевой перфузии и транспорта кислорода, поддержание реологических свойств крови, объема и качественного состава жидкостных секторов организма, коррекция параметров гомеостаза (водно-электролитного обмена, кислотно-основного состояния, осмолярности и онкотического давления), парентеральное питание.**

Для расчета объема вводимой жидкости за сутки надо учитывать физиологическую потребность пациента, дефицит жидкости и патологические потери. Физиологическая потребность в воде у взрослых составляет 30-40 мл/кг, или 1500 мл/м<sup>2</sup> в сутки. Для пациентов с ожирением необходимо регулировать назначение жидкости в соответствии с их идеальной массой тела. Патологические потери у онкологических больных в периоперационный период, во время и после химиотерапии возникают при лихорадке, потоотделении, перспирации, полиурии, кровопотере, потерях по дренажам, парезе кишечника и др.

В арсенале современной инфузионной терапии помимо крови и ее компонентов имеются две основные группы инфузионных растворов: коллоиды и кристаллоиды. Каждый раствор имеет собственные уникальные характеристики и свою роль в инфузионной терапии.

## Кристаллоидные растворы

Кристаллоидные плазмозаменители представляют собой растворы электролитов, которые распределяются по всему

внеклеточному пространству. Хотя кристаллоиды увеличивают объем циркулирующей крови и улучшают гемодинамику, эффективность и длительность их действия кратковременна и меньше, чем у коллоидных растворов, из-за быстрого выведения почками.

Наиболее известным и часто применяемым кристаллоидом остается 0,9% раствор натрия хлорида, так называемый физиологический раствор. Но учитывая его несбалансированный состав с переизбытком ионов Na, Cl и отсутствием буферов, при чрезмерном внутривенном введении (более 2 л) возникает риск развития гипергидратации и гиперхлоремического дилуционного ацидоза, сопровождающегося нарушением почечной гемодинамики, снижением клубочковой фильтрации и диуреза, артериальной гипотонией за счет подавления секреции ренина, дисфункцией желудочно-кишечного тракта с тошнотой и рвотой.

Сбалансированные кристаллоиды с физиологическим значением pH, изотонической концентрацией электролитов и донаторами резервной щелочности по сравнению с 0,9% NaCl дают лучший эффект поддержания уровня электролитов в организме, снижают риск развития гиперхлоремического метаболического ацидоза и являются предпочтительными для проведения ИТТ. Хотя необходимо помнить, что и сбалансированные растворы при переизбытке могут приводить к перегрузке системы кровообращения объемом вводимой жидкости.

## Коллоидные растворы

Коллоиды — это растворы макромолекулярных веществ, которые удерживают жидкость в сосудистом русле. Коллоидные плазмозаменители эффективно увеличивают объем циркулирующей крови (ОЦК), преднагрузку, сердечный выброс и тканевую перфузию у пациентов, чувствительных к увеличению объема. По сравнению с кристаллоидами коллоиды являются потенциальными ловушками свободных радикалов, требуются меньшие их объемы для поддержания ОЦК, продолжительность их волемического эффекта значительно больше, поскольку выводятся почками медленнее. Однако коллоиды имеют ряд недостатков: ассоциируются с нарушением системы гемостаза, нефротоксичностью, аллергическими реакциями, кожным зудом, влиянием на результаты перекрестной совместимости (кросс-матч).

Коллоиды могут быть синтетическими (например, растворы желатина, декстрана и гидроксиэтилкрахмала) или естественными (альбумин, свежемороженая плазма). Использование альбумина в контексте так называемой PALS-терапии позволяет сократить длительность лечения в отделении интенсивной терапии и снизить смертность. Однако сохраняется риск нежелательных результатов при трансфузии альбумина больным отдельными группами. Преимущества использования гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) не доказаны, зато известны четкие противопоказания к его применению (В.В. Кузьков, 2018). Не рекомендуется использовать растворы ГЭК у взрослых пациентов в критическом состоянии, включая пациентов с сепсисом, поражением почек и почечной недостаточностью в анамнезе, из-за высокого риска возникновения острой почечной недостаточности и необходимости проведения заместительной почечной терапии в течение 90 дней после применения крахмалов. Ряд побочных эффектов не позволяет широко



Ю.Ю. Кобеляцкий

применять растворы ГЭК в онкологии при нарушениях микроциркуляции и высоком риске органной недостаточности.

## Выбор раствора для ИТТ в онкологии

В последнее время в литературе активно обсуждается проблема как ИТТ в целом, так и целесообразность применения в клинической практике кристаллоидных и коллоидных средств. В периоперационной инфузионной терапии при рутинных кратковременных операциях рекомендуются кристаллоидные растворы, а при обширных хирургических вмешательствах — целенаправленная терапия с использованием коллоидных и сбалансированных солевых растворов (Lais Helena Camacho Navarro, 2015).

Нарушения осморегуляции у некурабельных пациентов онкологического профиля (гипо- и гиперосмотические состояния) затрагивают клеточные и системные процессы в организме и являются дополнительными триггерами, поддерживающими системное хроническое воспаление. В норме осмолярность плазмы составляет 280-295 мосмоль/кг (В.А. Корячкин, 2011). В условиях хронического воспаления из-за высокого уровня провоспалительных цитокинов повышается не только осмоларный порог жажды, но и порог жажды, вызываемой гиповолемией, опосредованный через барорецепторы. Гиперосмолярность при онкологических заболеваниях возникает в случае системного хронического воспаления, центрального несахарного диабета в результате опухолевого разрушения нейрогипофиза, дисфункции первичных осморепторов переднего гипоталамуса, связанной с развитием гранулем, опухоли, метастазированием. Повышение осмолярности плазмы крови вызывает активацию симпатической нервной системы, секрецию дополнительных количеств провоспалительных цитокинов, активацию сосудистого эндотелиального фактора роста, отвечающего за прогрессирование опухоли, изменения в структуре и организации хроматина, нарушение ферментативной активности в клетке, что влияет на транскрипцию и цитоплазматический транспорт, усиливает образование нейтрофильных ловушек, поддерживающих микроциркуляторные нарушения и системное воспаление.

Довольно часто у онкологических больных возникает гипернатриемия >145 ммоль/л в результате нарушения механизмов жажды, отсутствия доступа к воде, дефекта секреции или действия антидиуретического гормона. Следовательно, у этих пациентов нельзя использовать несбалансированные растворы кристаллоидов. Во время коррекции свободной воды существует риск отека мозга, поэтому 50% дефицита жидкости восполняется постепенно, за 12-24 ч. Следует помнить, что у пожилых и истощенных пациентов объем воды снижен.

Гипонатриемия — еще одна проблема, которая может быть успешно устранена

путем ИТТ. Данное электролитное нарушение отмечается у 15-18% пожилых людей. У пациентов онкологического профиля гипотоническая гипонатриемия (<137 ммоль/л) ассоциирована с синдромом неадекватной продукции антидиуретического гормона (SIADH) при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря, предстательной железы, легкого, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, лимфоме, лейкозе, мезотелиоме, тимоме, применении целого ряда лекарственных препаратов (винкристин, опиаты, трициклические антидепрессанты). Лечение гипонатриемии включает коррекцию уровня Na со скоростью не более 12 ммоль/л в сутки (0,5-2 ммоль/л в час) из-за риска возникновения острого осмотического отека ствола мозга и развития понтинного миелолиза; ограничение жидкости до 500-800 мл/сутки у пациентов в нормоволемии; отмену препаратов, провоцирующих гипонатриемию. При невозможности ограничения поступления воды применяется демеклоциклин в дозе 600-1200 мг/сутки.

Дегидратация – наиболее частое нарушение у пожилых пациентов, получающих паллиативную терапию. Это независимый предиктор летального исхода и серьезных затрат как для онкологического, так и для системы здравоохранения. Основными причинами дефицита жидкости у этой категории пациентов является прогрессирование онкозаболевания, декомпенсация сердечной и дыхательной недостаточности, гиперсаливация и ограничение поступления жидкости. При сочетании дегидратации с гипернатриемией летальность может превышать 40%. Риск летального исхода в госпитальных условиях у пациентов с дегидратацией на фоне гипонатриемии <135 ммоль/л составляет до 47%, при концентрации Na 125-129 ммоль/л увеличивается до 90% (M. Frangeskou et al., 2015).

У онкологических больных также отмечается отрицательный энергетический баланс из-за пониженного поступления энергетических субстратов и значительного нарушения основных звеньев метаболизма, связанных прежде всего с усилением потребления глюкозы опухолью, угрозой гипогликемии, увеличением продукции контринсулярных гормонов, усилением гликолиза, липолиза, глюконеогенеза, повышением уровня гликолиза и развитием инсулинорезистентности. По статистике 88% онкопациентов имеют дефицит питания и прогрессирующее снижение энергообеспечения тканей, 90% находятся в состоянии постоянного энергодефицита, 40-50% не могут адекватно лечиться из-за нутритивной недостаточности. Доказано, что при недостаточности питания возрастает количество послеоперационных осложнений, отмечается высокий уровень токсичности при проведении лекарственной и/или лучевой терапии. Это приводит к вынужденным перерывам в лечении основного заболевания и значительному снижению или потере его эффективности, развитию вторичного иммунодефицита, продлению сроков госпитализации, усугублению негативного психического состояния пациентов и ухудшению качества их жизни. Нутритивная недостаточность достигает максимальных проявлений в виде синдрома анорексии-кахексии и вторичной саркопении, что может быть непосредственной причиной смерти у 20% онкологических больных (ESPEN, 2009). Согласно полученным на сегодняшний день данным, в том числе представленным членами консенсусной группы Европейского общества клинического питания и метаболизма и Европейского общества химиотерапевтов (ESPEN-ESMO), в онкологии, как ни в какой другой отрасли клинической медицины, показана нутритивная поддержка, которая при этом не имеет влияния на рост опухоли (А.В. Бойко, А.Р. Геворков, 2017). Таким образом, **восполнение белково-энергетического дефицита и коррекция метаболических нарушений являются важными аспектами ИТТ в онкологической практике.**

**Анализ современных источников информации показывает, что новая стратегия активного использования у больных со злокачественными новообразованиями инфузионных растворов на основе многоатомных спиртов, особенно ксилитола, имеет реальное теоретическое обоснование.**

#### Эффект ксилитола в аспекте ИТТ онкобольных

Ксилитол (ксилит) – пятиатомный спирт, естественный промежуточный продукт углеводного обмена, который непосредственно включается в пентозофосфатный цикл метаболизма. При внутривенном введении быстро включается в общий метаболизм, 80% вещества усваивается печенью, где накапливается в виде гликогена. Оставшаяся часть утилизируется тканями других органов (почек, сердца, поджелудочной железы, надпочечников, головного мозга) или выделяется с мочой. Ксилитол в отличие от фруктозы и сорбитола не вызывает снижения в печени адениннуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), безопасен у больных с повышенной чувствительностью к фруктозе или с дефицитом фермента фруктозо-1,6-дифосфатазы. Считается, что он одинаково хорошо усваивается как в пред-, так и в послеоперационный период. Максимальная скорость утилизации ксилитола составляет 0,25 г/кг в час (А.Н. Колесникова и др., 2013).

Наиболее значимые терапевтические эффекты ксилитола обусловлены следующими свойствами (Л.В. Гривкова, 2019):

- 1) небольшие дозы способствуют стабилизации метаболического статуса у пациентов с нестабильным течением диабета;
- 2) его употребление способствует повышению толерантности к глюкозе;
- 3) препарат имеет очень низкий гликемический индекс, что обеспечивает медленную, но устойчивую энергопродукцию;
- 4) обладает антикетогенными свойствами;
- 5) улучшает усваивание витаминов группы В и кальция;
- 6) обладает холекинетиическим действием, вызывающим интенсивное сокращение желчного пузыря без побочных явлений;
- 7) безопасен и не оказывает известных вредных воздействий на центральную нервную систему, обмен гормонов и нейротрансмиттеров.

Очень важно, что ксилитол не используется клетками опухоли в качестве энергетического субстрата, подавляет эффект Варбурга в раковых клетках, является хорошим источником энергии с инсулиннезависимым путем утилизации. Энергии вырабатывается на 10% больше, чем при утилизации глюкозы, следовательно, ксилитол может быть оптимальным средством энергетического обеспечения у пациентов с различными новообразованиями. Кроме того, ксилитол оказывает стимулирующее действие на белково-синтетическую функцию печени, снижает количество свободных жирных кислот в крови, а также уровень плазматического калия, увеличивая его содержание в гепатоцитах, повышает выделение ферментов поджелудочной железы, особенно липазы и трипсина (Л.В. Гривкова, 2019).

В настоящее время целесообразность применения растворов, содержащих ксилитол, в составе ИТТ у больных онкологического профиля обоснована высокой эффективностью вещества за счет доказанного увеличения объема циркулирующей плазмы, уменьшения интерстициального отека вследствие разницы осмотического давления, безопасности парентерального питания в условиях гиперкатаболизма, коррекции нарушения трофического статуса и энергетического обмена на фоне опухолевого процесса, повышения этерификации жирных кислот и снижения продукции кетоновых тел, усиления синтеза мелкодисперсной фракции белка, активации антиоксидантных систем, увеличения щелочного резерва крови, коррекции метаболических нарушений, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (А.В. Снеговой, 2008).

Проводятся новые исследования, в которых изучают роль и потенциальные механизмы воздействия ксилитола на подавление канцерогенеза. Так, в исследовании D. Trachootham и соавт. (2017), в котором изучалось влияние частичного замещения глюкозы ксилитолом на пролиферацию раковых клеток полости рта, была выявлена селективная противоопухолевая активность ксилитола, усиливающаяся при добавлении ключевого промежуточного продукта его метаболизма D-ксилозулы. Механизм ингибирования пролиферации раковых клеток ксилитолом является следствием подавления в них гликолиза. Результаты работы N. Tomonobu (2020) по исследованию способности ксилитола подавлять рост раковых клеток при культивировании *in vitro* и на мышинной модели меланомы *in vivo* подтверждают предположение об онкопрессирующем действии ксилитола через окислительный стресс и его способность усиливать действие химиотерапевтических препаратов (5-фторурацила, дакарбина). Таким образом, химиотерапевтическая стратегия в сочетании с ксилитолом может эффективно улучшать результаты лечения пациентов с онкопатологией.

Препараты для инфузии, приготовленные на основе растворов ксилитола, одобрены для применения в Украине и широко используются в интенсивной терапии и онкологии. Среди них важное место занимает Ксилат® – многокомпонентный полифункциональный раствор со сбалансированным электролитным составом. Основными действующими веществами препарата являются ксилитол и натрия ацетат.

Ксилитол проявляет антикетогенное, гемодинамическое, дезинтоксикационное, реологическое, энергетическое, ощелачивающее и осмодиуретическое действие, является источником энергии с независимым от инсулина метаболизмом, ингибирует эффект Варбурга – основной путь энергообеспечения раковой клетки. Натрия ацетат относится к подщелачивающим

средствам замедленного действия, в связи с этим устраняет метаболический ацидоз без резких колебаний pH, мягко действует и хорошо переносится пациентами.

Уникальный состав инфузионного раствора Ксилат® определяет его применение в разных областях медицины для уменьшения проявлений интоксикации, улучшения микроциркуляции, коррекции кислотно-основного состояния, улучшения гемодинамики при различных видах шока (с учетом осмолярности крови и мочи), острой кровопотере, для частичного покрытия потребности в углеводах, которая возникает при сахарном диабете и других нарушениях утилизации глюкозы, в процессе предоперационной подготовки и в послеоперационный период (Л.В. Гривкова, 2019). Ограничениями в применении препарата являются гиперосмолярная кома, анурия, а также клинические ситуации, когда введение большого количества жидкости противопоказано.

**Инфузионная терапия на основе индивидуальной оценки потребности онкологического пациента в жидкости является важным компонентом его лечения. Хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляторные нарушения и органная недостаточность могут модифицироваться путем проведения ИТТ.**

**Рациональная инфузионная терапия основывается на правильном выборе раствора, своевременном его введении и частой оценке ответа пациента на инфузию при помощи лабораторного контроля.**

**Обосновано использование раствора Ксилат® для инфузионной терапии в онкологии, так как он способствует устранению дегидратации, нормализации кислотно-основного состояния, коррекции энергетической недостаточности и проявляет селективную противоопухолевую активность.**

Подготовила **Виктория Бандалетова**

Материал подготовлен при поддержке компании «Юрия-Фарм».



# Ксилат® природна життєва енергія



- Продукція енергії на 10% більше, ніж при метаболізмі глюкози<sup>1</sup>.
- Не використовується клітинами пухлини в якості енергетичного субстрату<sup>2</sup>.
- Природний проміжний продукт вуглеводного обміну у людей<sup>1</sup>.
- Джерело енергії з інсулінонезалежним шляхом утилізації<sup>1</sup>.
- 80% накопичується у вигляді глікогену<sup>1</sup>.
- Стимулює білковосинтетичну функцію печінки<sup>2</sup>.
- Активує антиоксидантні системи<sup>2</sup>.
- Корегує метаболічний ацидоз<sup>1</sup>.

Література:  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат®. 2. Шарев А.В., Костюра А.П., Черненко В.Г., Пляченко Г.В., Усенко Л.В., Перерезий М.Н., Шайда О.А. Ксилат® в комплексі інтенсивної терапії при критичних станах. «Містечко Леуванія» (041), Препарати та технології (інтенсивна терапія). 2007. 3. Partial Substitution of Glucose with Xylitol Suppressed the Glycolysis and Selectively Inhibited the Proliferation of Oral Cancer Cells. – PubMed – NCBI. Natl Cancer. 2017. Aug; Sep 69 (6): 882-892. DOI: 10.1093/nci/11635581.2017.1339097. Epub 2017 Jul 18. P11 NCIJ1070/01/01 термін дії: необмежений з 02.01.2019р.

**ЮРИЯ-ФАРМ**  
www.uf.ua