

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.831.71-006.482-06:616-008.9]-085:613.2

Корчагина Я.А.^{1,2}, Долгих В.Т.¹, Леонов О.В.², Ершов А.В.¹

КОРРЕКЦИЯ НУТРИЕНТАМИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹ГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, г. Омск, Россия;

²БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», 644013, г. Омск, Россия

Цель работы – изучить эффективность использования нутритивной поддержки у детей с медуллобластомами после оперативного лечения и стандартной химиолучевой терапии.

Материал и методы. *Обследовано и пролечено 80 детей в возрасте от 6 до 16 лет с медуллобластомой мозжечка. Лечение было комплексным и включало хирургическое удаление опухоли с последующей химиолучевой терапией (40 детей) и нутритивной поддержкой в виде изокалорической смеси Нутрикомп Стандарт Ликвид (40 детей). Гематологические и биохимические параметры исследовали до и после лечения на протяжении 60 дней.*

Результаты. *Выявлена анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения и моноцитопения. Констатирована парциальная функциональная печеночная недостаточность. Вследствие печеночной недостаточности и катаболической направленности биохимических процессов обнаружено накопление недоокисленных продуктов углеводного и азотистого обмена.*

Заключение. *Включение нутриентов в комплексную химиотерапию у детей с медуллобластомами головного мозга способствует нормализации обмена макро- и микроэлементов, а также процессов, непосредственно связанных с ними и зависящих от их концентрации, уменьшению вторичной альтерации и более быстрой репарации тканей, нормализации интенсивности процессов свободнорадикального окисления, детоксикации и гемопоэза, синтеза и катаболизма, интенсивности метаболических реакций.*

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

Для цитирования: Корчагина Я.А., Долгих В.Т., Леонов О.В., Ершов А.В. Коррекция нутриентами функционально-метаболических нарушений у детей с медуллобластомами головного мозга. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22(2): 66–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-66-71>

Для корреспонденции: Леонов Олег Владимирович, д-р мед. наук, заместитель главного врача по научно-практической работе; 644013, г. Омск, ул. Завертяева, д. 9/1. E-mail: leonov_oleg@mail.ru.

Korchagina Ya.A.^{1,2}, Dolgikh V.T.¹, Leonov O.V.², Erschov A.V.¹

NUTRIENT CORRECTION OF FUNCTIONAL AND METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN WITH CEREBRAL MEDULLOBLASTOMA

¹Omsk State Medical University, Omsk, 644099, Russian Federation;

²Clinical Oncology Dispensary, Omsk, 644013, Russian Federation

The goal is to assess the effectiveness of the use of nutritional support in children with medulloblastoma after surgical treatment and standard radiotherapy.

Material and methods. *We examined and treated 80 children with cerebellar medulloblastoma, aged of from 6 to 16 years. The treatment was complete surgical removal of the tumor with subsequent chemoradiation therapy (40 children) and nutritional support in the form of isocaloric mixture Nutricomp Standard Liquid (40 children). Hematological and biochemical indices were evaluated before and after treatment for 60 days.*

Results. *There were revealed anemia, thrombocytopenia, lymphocytopenia and monocytopenia. There was diagnosed the partial functional liver failure. As a result of liver failure and catabolic orientation of biochemical processes there was revealed the accumulation of oxidized products of carbohydrate and nitrogen metabolism. Nutrients were found to contribute to less secondary alteration and faster tissue repair, normalize the intensity of processes of free-radical oxidation, detoxification processes and haematopoiesis, synthesis and catabolism, the intensity of metabolic reactions.*

Conclusion. *The introduction of nutrients in the complex chemotherapy of children with cerebral medulloblastoma contributes to normal metabolism of macro- and micronutrients, as well as to processes directly linked and dependent on their concentration, less secondary alteration and faster tissue repair, normalize the intensity of processes of free-radical oxidation, detoxification processes and haematopoiesis, synthesis and catabolism, the intensity of metabolic reactions.*

Key words: medulloblastoma in children; hematological and biochemical disorders; nutrients.

For citation: Korchagina Ya.A., Dolgikh V.T., Leonov O.V., A.V. Erschov A.V. Nutrient correction of functional and metabolic disorders in children with cerebral medulloblastoma. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22(2): 66–71. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-66-71>

For correspondence: *Oleg V. Leonov*, MD, PhD, DSc, Deputy Chief Doctor of Scientific and Practical Work of the Clinical Oncology Dispensary; Omsk, 644013, Russian Federation. E-mail: leonov_oleg@mail.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 03 October 2016
 Accepted 20 October 2016

Медуллобластома наиболее часто встречается у детей в возрасте до 10 лет [1, 2], причем у мальчиков она наблюдается в 2–3 раза чаще, чем у девочек [3, 4]. Причины, вызывающие возникновение медуллобластомы, на сегодняшний день остаются неизвестными, и даже трудно предположить, что является причиной, пусковым фактором или отправной точкой [5, 6]. В этой связи более углубленное изучение на организменном уровне функционально-метаболических нарушений даст более точные представления о природе и патогенезе медуллобластомы и позволит своевременно их диагностировать, лечить и предупреждать рецидивы [7].

Цель исследования – изучить эффективность использования нутритивной поддержки у детей с медуллобластомами после оперативного лечения и стандартной химиолучевой терапии.

Материал и методы

Проведено динамическое обследование, лечение и наблюдение 80 детей (средний возраст $10,5 \pm 1,7$ года) с медуллобластомой мозжечка: I группы основной ($n = 40$), II группы сравнения ($n = 40$) и 20 здоровых детей (III группа – контрольная). Послеоперационное лечение проводилось в отделении химиотерапии Клинического онкологического диспансера г. Омска в период с 2009 по 2014 г. Диагноз ставили на основании анамнеза, магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ), гистологического исследования биоптата, полученного во время операции. 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 МРТ и КТ. МРТ проводили на 1,5-тесловом магнитно-резонансном томографе («Siemens»), а КТ – на 64-срезовом компьютерном томографе фирмы «Philips». Ультразвуковое исследование до и после операции выполняли всем пациентам на аппаратах Voluson E8 («General Electric Medical Systems», США), ProFocus BK (Швеция), Hitachi ASCENDENS («Hitachi», Япония).

Всем детям до госпитализации, после операции и после химиолучевой терапии выполняли идентичные лабораторные исследования 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, выполняли с помощью аппарата Хемилюминомер-003 с компьютерным обеспечением и выводом хемилюминограмм на принтер. При этом оценивали значение

таких параметров, как спонтанная светимость (усл. ед.), вспышка (усл. ед.) и светосумма (усл. ед.·мин). Лечение включало хирургическое удаление новообразования, лучевую и химиотерапию (II группа детей). Удаление опухоли проведено 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 «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» и Институтом нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко).

К 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 $C_{III} - C_{IV}$ 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, 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 вводили химиопрепарат винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно капельно (курс 6 введений).

В группе I помимо перечисленных методов терапии и диагностического контроля использовали нутриенты. Общеизвестно, что дети даже в отсутствие какой-либо нозологии в среднем съедают от общего объема порции 50–80%. Учитывая это, а также наблюдаемую практически в 100% случаев тошноту и/или рвоту у пациентов, проходящих химиолучевую терапию, для компенсации энергетических потребностей детей применяли дополнительный источник энергии. В качестве продукта использовали изокалорическую смесь Нутрикомп Стандарт Ликвид («В. Braun», Германия).

Рекомендуемый объем смеси рассчитывали по формуле:

$$V_{\text{сут}} = n \cdot 50 \text{ мл},$$

где n – количество лет. В течение суток дети пили смесь самостоятельно или добавляли ее в готовый продукт (например, кашу, кефир, йогурт). Смесь назначали с 7-го дня госпитализации в течение всего срока пребывания в стационаре. Выбор данной смеси был обусловлен прежде всего основным диагнозом пациентов, длительным курсом химиолучевой терапии, а также отсутствием пищевых волокон, глутена и лактозы в препарате. Немаловажную роль в выборе препарата играли также изокалорийность смеси

(1 ккал/мл), ее низкая осмолярность (205 мосм/л) и полноценный белковый состав (3,8 г белка/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 (гауссова) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

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

периферической крови. При нутритивной поддержке содержание тромбоцитов в крови у этих детей повысилось более существенно, чем у детей группы сравнения: через 30 дней на 56,5%, через 60 дней на 20,9%.

Показатель гематокрита у детей обеих групп на протяжении 2 мес сохранялся в пределах 0,29–0,3 л/л, что на 13–17% меньше, чем в контроле. Вероятно, это было обусловлено увеличением объема циркулирующей плазмы вследствие проводимой инфузионной терапии. При госпитализации детей СОЭ в 5 раз превышала нормативные значения. В ходе лечения она уменьшалась, но к концу наблюдения оказывалась в 3 раза больше, чем в контроле. Аналогично изменялась СОЭ у детей группы сравнения.

Относительно белой крови можно утверждать, что исходные параметры различных видов лейкоцитов в обеих группах были сопоставимы (см. табл. 1). В ходе лечения в группе сравнения через 30 дней отмечалось уменьшение содержания лейкоцитов на 31%, а через 60 сут – на 14%; по сравнению с исходными значениями. В основной группе, наоборот, появилась тенденция к увеличению их содержания в крови: через 30 дней на 11%, а через 60 дней на 5%. Характерно, что на фоне нутритивной поддержки содержание лейкоцитов к концу наблюдения не отличалось от контроля, превышая на 50–75% содержание лейкоцитов у детей группы сравнения. Что касается лейкоцитарной формулы, изменения процентного соотношения различных видов лейкоцитов в группах были практически однотипными. Такая динамика параметров красной и белой крови позволяет сделать предположение о благоприятном влиянии питатель-

Таблица 1

Влияние включения нутриентов в схему стандартной химиолучевой терапии у детей с медуллобластомами головного мозга на гематологические показатели

Показатель	I группа (n = 40), Me (LQ; HQ)			II группа (n = 40), Me (LQ; HQ)			III группа (n = 20), Me (LQ; HQ)
	до лечения	через 30 дней	через 60 дней	до лечения	через 30 дней	через 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, $\cdot 10^{12}/л$	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, $\cdot 10^9/л$	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, $\cdot 10^9/л$	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. Здесь и в табл. 2 и 3: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p < 0,05$ по отношению к параметрам до лечения; *** – $p < 0,05$ между параметрами I и II групп.

Таблица 2

Влияние включения нутриентов в схему стандартной химиолучевой терапии у детей с медуллобластомами головного мозга на биохимические показатели

Показатель	I группа (n = 40), Me (LQ; HQ)			II группа (n = 40), Me (LQ; HQ)			III группа (n = 20), Me (LQ; HQ)
	до лечения	через 30 дней	через 60 дней	до лечения	через 30 дней	через 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, моль/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)

ных веществ, содержащихся в нутриентах, на гемопоэз на фоне интоксикации организма вследствие опухолевого прогрессирования и химиотерапии.

Уровень глюкозы плазмы крови на протяжении всего периода химиотерапии у детей основной группы, несмотря на вводимые нутриенты, практически не отличался от значений в группе сравнения (табл. 2). Это может свидетельствовать о том, что углеводы, по-видимому, использовались для синтеза неуглеводных продуктов и энергетического обеспечения процессов детоксикации организма [8]. На это указывает и тот факт, что содержание молочной и пировиноградной кислоты в течение всего периода наблюдения статистически значимо не отличалось от контроля. Более того, содержание недоокисленных продуктов в крови (лактата и пирувата) у детей, получавших химиотерапию с нутриентами, оказалось на 15–20% меньше, чем у детей группы 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, стабилизации клеточных мембран и интенсивности процессов свободнорадикального окисления [8].

При сравнении уровня белка в плазме крови с исходными показателями у детей основной группы выявлен его прирост через 30 дней на 6,2%, через 60 дней на 9,2%. Сравнение белковых фракций выявило ту же динамику, что и у общего белка крови. Так, прирост содержания альбумина по отношению к исходному значению на фоне нутриентов к 30-м суткам достигал 9,7%, а к 60-м суткам – 13,1%. Содержание глобулинов в эти же сроки возросло соответствен-

но на 8 и 12%. У детей группы сравнения выявлено уменьшение содержания и альбуминов, и глобулинов в плазме крови. В результате столь разнонаправленных изменений белковых фракций у детей обеих групп разница в содержании альбуминов через 1 мес составляла 25,9%, а через 2 мес – 11,7%, глобулинов – 28,6 и 30,2% соответственно. Таким образом, включение нутриентов в схему химиотерапии детей с медуллобластомами головного мозга позволило изначально сниженный уровень альбуминов и глобулинов по отношению к контролю к окончанию терапии довести до значений, практически не отличавшихся от контроля (см. табл. 2).

Модификация стандартной химиотерапии нутриентами дала возможность предотвратить выраженные нарушения метаболических процессов в организме детей с медуллобластомами головного мозга и 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. Такие изменения, с одной стороны, свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики в процессах синтеза и разрушения белковых молекул, а с другой – о достаточно сохранной детоксикационной функции печени и менее выраженной деструкции мембран гепатоцитов, на что указывает уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови (см. табл. 2).

Активность АСТ в крови детей основной группы на фоне вводимых нутриентов достоверно не изменялась и статистически значимо не отличалась от ак-

Влияние включения нутриентов в схему стандартной химиолучевой терапии у детей с медуллобластомами головного мозга на обмен железа и параметры хемиллюминесценции

Показатель	I группа (n = 40), Me (LQ; HQ)			II группа (n = 40), Me (LQ; HQ)			III Группа (n = 20), Me (LQ; HQ)
	до лечения	через 30 дней	через 60 дней	до лечения	через 30 дней	через 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, усл. ед. • 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, усл. ед.	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, усл. ед.	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, усл. ед.	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)

тивности в группе сравнения: 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, что подтверждается ростом на 20–25% концентрации в крови общего билирубина у детей этой группы ($r = 0,78$; $p < 0,05$) и отсутствием увеличения содержания билирубина у детей основной группы ($r = 0,85$; $p < 0,05$).

Таким образом, анализируя морфофункциональное состояние печени у детей с медуллобластомами головного мозга, получавших стандартную и модифицированную терапию, можно констатировать, что одними из патогенетических факторов белковой недостаточности у этой категории детей, недостаточности детоксикационной функции печени, а также структурной альтерации гепатоцитов являются «энергетический голод» и уменьшение поступления экзогенных субстратов, купируемые с помощью сбалансированной нутритивной поддержки. Существование столь взаимосвязанных и взаимно усиливающих друг друга патогенетических факторов приводит к формированию порочного круга, а устранить ведущий патогенетический фактор (нутритивная недостаточность) и разорвать этот порочный круг можно путем включения в схему химиотерапии нутриентов.

Нормализация синтетической функции печени подтверждена нами и с помощью биохимических метаболитов (см. табл. 2). Видно, что содержание β -липопротеинов на фоне нутритивной поддержки увеличилось на 12,4% по сравнению с исходным уровнем, что на 16,5% превышало даже контрольное значение и достоверно отличалось от показателя в группе сравнения. Более существенно то, что на 21,1% увеличилось содержание триглицеридов в крови детей основной группы и оказалось статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Вероятно, столь существенно увеличенное содержание липидов в крови детей основной группы способ-

ствовало появлению как минимум двух положительных моментов. Во-первых, будучи резервным источником энергии, жиры способствовали адекватному сопровождению энергоемких процессов как физиологических, так и возникавших вследствие влияния патогенных факторов. Во-вторых, липиды, являясь обязательным компонентом клеточных мембран, способствовали более быстрому восстановлению поврежденных клеточных структур. Это явилось одним из факторов, указывающих, что на фоне введения нутриентов степень деструкции гепатоцитов существенно уменьшалась. В результате сохранения структурной целостности печени, быстрой ее репарации не страдали метаболические процессы, протекавшие либо в печени, либо при непосредственном участии печеночных факторов.

Увеличение в крови концентрации альбуминов и глобулинов, сохранность структурно-функционального состояния печени, гормонального обмена (разрушение альдостерона и кортизола) и сбалансированное поступление в организм осмотически активных веществ способствовали поддержанию водно-солевого обмена у детей, получавших нутриенты, на должном уровне. Сохранение эритропоза при значениях, близких к физиологическим, нашло отражение в динамике изменений параметров обмена железа (табл. 3). На 30-й день модифицированной химиотерапии уровень сывороточного железа увеличился на 16,5%, а к 60-м суткам – на 23,5% относительно исходного значения. Вследствие разнонаправленного уровня сывороточного железа в исследуемых группах разница на 30-й и 60-й дни терапии между группами составила 50,3 и 33,5% соответственно в пользу преобладания показателей основной группы.

Меньшие повреждения гепатоцитов на фоне введения нутриентов сказались и на концентрации трансферрина и ферритина крови (см. табл. 3). Увеличение концентрации обоих веществ не зависело от длительности терапии, а было обусловлено в основном кор-

ректным нутритивным компонентом терапии. В частности, на фоне нутриентов уровень трансферрина к концу лечения возрос на 9,7%, а ферритина – на 8,9% по отношению к исходным значениям, превышая аналогичные показатели 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 включения нутриентов подтверждает патогенетическую значимость указанных факторов и позволяет конкретизировать каждый из них.

Вследствие увеличения печени синтеза трансферрина на фоне нутриентов в организме детей оптимизировался транспорт Fe^{3+} , что способствовало нормализации интенсивности процессов свободнорадикального окисления [9]. При нутритивной поддержке не отмечалось значимого роста общей активности окислительного феномена на фоне сохраненного повышенного содержания прооксидантных веществ (см. табл. 3). У пациентов обеих групп на протяжении месяца выявлялось усиление интенсивности процессов свободнорадикального окисления. Отмечено, что введение нутриентов позволяет избежать столь существенного роста продуктов свободнорадикального окисления, который наблюдался в группе сравнения, где светосумма максимально увеличилась на 41% по отношению к исходному уровню, тогда как в основной группе она возросла только на 32,9%.

Очевидно, основными причинами нарастания интенсивности свободнорадикальных процессов являются 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. Предположение о большем количестве и более высокой активности факторов, связывающих в крови радикальные формы кислорода пациентов основной группы, подтверждается и тем фактом, что после индукции процессов свободнорадикального окисления ионами железа в пробах этих больных вспышка оказалась на 15–17% ниже, чем в группе сравнения, практически не отличаясь от показателей группы контроля. На справедливость такого предположения указывает и тот факт, что в ходе 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, проведенное исследование позволило выявить существенную значимость включения нутриентов в комплексную химиотерапию у детей с медуллобластомами головного мозга. При этом влияние питательных субстратов не ограничивается только нормализацией обмена основополагающих макро- и микроэлементов, а также процессов, непосредственно связанных и зависящих от их концентрации. Приближенное к физиологическим стандартам поступление основных питательных ингредиентов

опосредованно способствует уменьшению вторичной альтерации и более быстрой репарации тканей, нормализации интенсивности процессов свободнорадикального окисления, детоксикации и гемопозеза, синтеза и катаболизма, интенсивности метаболических реакций. Внешними проявлениями этих механизмов, функциональных и структурных изменений являются существенно меньшее страдание организма в ходе химиотерапии и большее соответствие физиологическим изменениям, ассоциированным с возрастом ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hinkes B.G., von Hoff K., Deinlein F., Urban C., Mittler U. Childhood pineoblastoma: experiences from the prospective multicenter trials HIT-SKK87, HIT-SKK92 and HIT91. *J. Neurooncol.* 2007; 81: 217–23.
2. Tompson M., Fuller C., Hogg T., Dalton J., Finkelstein D., Lau C. et al. Genomic identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1924–32.
3. Шонус Д.Х., Щербенко О.И. Медуллобластома у детей. Клиника, диагностика, лечение, нерешенные проблемы. *Вестник РНЦРР Минздрава России.* 2013; 13(3): 1–46.
4. Slampa P., Zitterbart K., Dusek L., Ruzickova J., Magnova O., Coupek P. et al. Craniospinal irradiation of medulloblastoma in the supine position. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2006; 11(6): 265–72.
5. Jones B., Wilson P., Nagano A., Fenwick J., McKenna G. Dilemmas concerning dose distribution and the influence of relative biological effect in proton beam therapy of medullablastoma. *Br. J. Radiol.* 2012; 85(10): 912–8.
6. Yang Z.J., Ellis T., Markant S.L., Read T.A., Kessler J.D., Bourboulas M. et al. Medulloblastoma can be initiated by deletion of patched in lineage-restricted progenitors or stem cells. *Cancer Cell.* 2008; 14: 135–45.
7. Howell R.M., Giebel A., Koontz-Raisig W., Mahajan A., Etzel C.J., D'Amelio A.M.Jr. et al. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Radiat. oncol.* 2012; 24(7): 116–22.
8. Долгих В.Т. *Патофизиология обмена веществ.* Омск: ОГМА; 2013.
9. Лукач В.Н., Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Иванов А.В. Обмен железа и его роль при травматической болезни. *Анестезиол. и реаниматол.* 2014; 1: 78–81.

REFERENCES

1. Hinkes B.G., von Hoff K., Deinlein F., Urban C., Mittler U. Childhood pineoblastoma: experiences from the prospective multicenter trials HIT-SKK87, HIT-SKK92 and HIT91. *J. Neurooncol.* 2007; 81: 217–23.
2. Tompson M., Fuller C., Hogg T., Dalton J., Finkelstein D., Lau C. et al. Genomic identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1924–32.
3. Shonus D.H., Shcherbenko O.I. Medulloblastoma in children. Clinical manifestations, diagnostics, treatment, the unsolved problems. *Vestnik RN-TsRR Minzdrava Rossii.* 2013; 13(3): 1–46. (in Russian)
4. Slampa P., Zitterbart K., Dusek L., Ruzickova J., Magnova O., Coupek P. et al. Craniospinal irradiation of medulloblastoma in the supine position. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2006; 11(6): 265–72.
5. Jones B., Wilson P., Nagano A., Fenwick J., McKenna G. Dilemmas concerning dose distribution and the influence of relative biological effect in proton beam therapy of medullablastoma. *Br. J. Radiol.* 2012; 85(10): 912–8.
6. Yang Z.J., Ellis T., Markant S.L., Read T.A., Kessler J.D., Bourboulas M. et al. Medulloblastoma can be initiated by deletion of patched in lineage-restricted progenitors or stem cells. *Cancer Cell.* 2008; 14: 135–45.
7. Howell R.M., Giebel A., Koontz-Raisig W., Mahajan A., Etzel C.J., D'Amelio A.M. Jr. et al. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Radiat. Oncol.* 2012; 24(7): 116–22.
8. Dolgikh V.T. *Pathophysiology of metabolism.* Omsk: OGMA; 2013. (in Russian)
9. Lukach V.N., Orlov Yu.P., Dolgikh V.T., Ivanov A.V. Iron metabolism and its role in traumatic disease. *Anesteziol. i reanimatol.* 2014; 1: 78–81.

Поступила 03.10.16
Принята к печати 20.10.16