

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-199-208

Парентеральная нутритивная поддержка у детей в раннем периоде после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: особенности и клинические аспекты

А.Ю. Вашура, Ю.А. Алымова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) как метод лечения ассоциирована с нутритивными нарушениями, основные причины которых – нарушения приема пищи и гастроинтестинальные проблемы, развивающиеся на разных этапах: от кондиционирования до позднего посттрансплантационного периода. Нутритивные нарушения негативно влияют на результаты ТГСК, в связи с чем становится ясной актуальность их профилактики и своевременной коррекции. У большинства пациентов, перенесших ТГСК, на различных этапах терапии имеются те или иные проблемы, приводящие к невозможности обеспечения нутритивной потребности энтеральным путем. Поэтому парентеральный путь алиментации у таких пациентов является особенно важным. В обзоре рассмотрены основные клинические особенности назначения парентерального питания пациентам после ТГСК, а также возможные проблемы и негативные последствия его неадекватного назначения.

Ключевые слова: дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нутритивная поддержка, парентеральное питание

Вашура А.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 199–208. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-199-208

Parenteral nutritional support in children in the early period after hematopoietic stem cell transplantation: specifics and clinical aspects

A.Yu. Vashura, Yu.A. Alymova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) as a treatment modality is associated with nutritional problems that are mainly caused by eating difficulties and gastrointestinal complications occurring at different stages of HSCT: starting from conditioning until late post-transplant period. Nutritional problems have in turn a negative impact on the outcomes of HSCT which demonstrates the importance of preventive measures and timely correction of these problems. The majority of patients who underwent HSCT experience various problems at different stages of treatment leading to a situation when enteral nutrition is impossible. This is why parenteral nutrition is of utmost importance in these patients. This review describes the main clinical factors that may influence the prescription of nutritional support to patients after HSCT as well as possible problems and negative consequences of inappropriate prescribing of parenteral nutrition.

Key words: children, hematopoietic stem cell transplantation, nutritional support, parenteral nutrition

Vashura A.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 199–208. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-199-208

Нутритивные нарушения у детей в раннем пост-трансплантационном периоде

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) направлена на восстановление дефектного гемопоэза и иммунной функции посредством инфузии мультипотентных гемопоэтических клеток-предшественников обычно после проведения кондиционирования (химиотерапии и/или лучевой терапии) [1]. Показаниями для ТГСК преимущественно являются гематологические заболе-

вания, а также иммунодефициты и наследственные метаболические нарушения, однако в настоящее время список показаний значительно расширился [2]. В группе пациентов, готовящихся к ТГСК, существует большая распространенность белково-энергетической недостаточности [3–5]. После кондиционирования и миелоинфузии наблюдается фаза немедленной токсичности, которая может длиться от 10 до 15 дней. В этой фазе у пациентов наблюдаются гастроинтестинальные нарушения от легкой до

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.06.2021
Принята к печати 15.07.2021

Контактная информация:

Вашура Андрей Юрьевич, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: avashura@gmail.com

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.06.2021
Accepted 15.07.2021

Correspondence:

Andrey Yu. Vashura, Head of Department of Scientific Basics of Nutrition and Nutrition and Metabolic Therapy, the Russian Pole Treatment and Rehabilitation Center, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: avashura@gmail.com

тяжелой степени, встречающиеся в 47–100% случаев [3, 6].

Из-за высокой метаболической и воспалительной активности (синдром высвобождения цитокинов) в этот период большинство пациентов не принимают пищу и нуждаются в опиоидах для снятия боли, вызванной мукозитом, сопровождающимся значительной потерей массы тела. Эта фаза продолжается до приживления трансплантата или восстановления количества нейтрофилов. Однако в этот период появляется риск острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в коже, печени или желудочно-кишечном тракте. В последнем случае у пациентов могут возникнуть тошнота, рвота и диарея, иногда довольно тяжелые, а в более сложных случаях – желудочно-кишечное кровотечение. На *рисунке 1* представлена хронология печеночных и гастроинтестинальных осложнений ТГСК, по данным H. Tuncer и соавт. [7].

Еще одним важным фактором, негативно влияющим на прием пищи у пациентов на различных этапах после ТГСК, является нарушение вкусовой чувствительности, возникающее также вследствие кондиционирования перед миелоинфузией. У детей это особенно выраженная проблема, поскольку они находятся на разных этапах формирования вкусовой чувствительности и пищевого поведения [8].

Достаточно давно известно, что нутритивные нарушения, в частности белково-энергетическая

недостаточность, негативно влияют на результаты ТГСК. Ретроспективное исследование с участием 2238 пациентов, перенесших аутологичную и аллогенную ТГСК, обнаружило значительную связь между потерей массы тела в течение 150 дней после трансплантации и худшим прогнозом [9]. Исследование 544 взрослых пациентов, перенесших аллогенную ТГСК, показало более высокую смертность от инфекции и рецидивов заболевания у пациентов с индексом массы тела менее 20 кг/м² [10]. Также авторы выявили, что снижение массы тела после аллогенной ТГСК более чем на 10% связано с более высокой смертностью. Другим ярким прогностическим фактором являлся фазовый угол биоимпеданса. P. Urbain и соавт. показали более высокую частоту неблагоприятных исходов и большую тяжесть посттрансплантационных осложнений у пациентов с низкими значениями этого показателя [11].

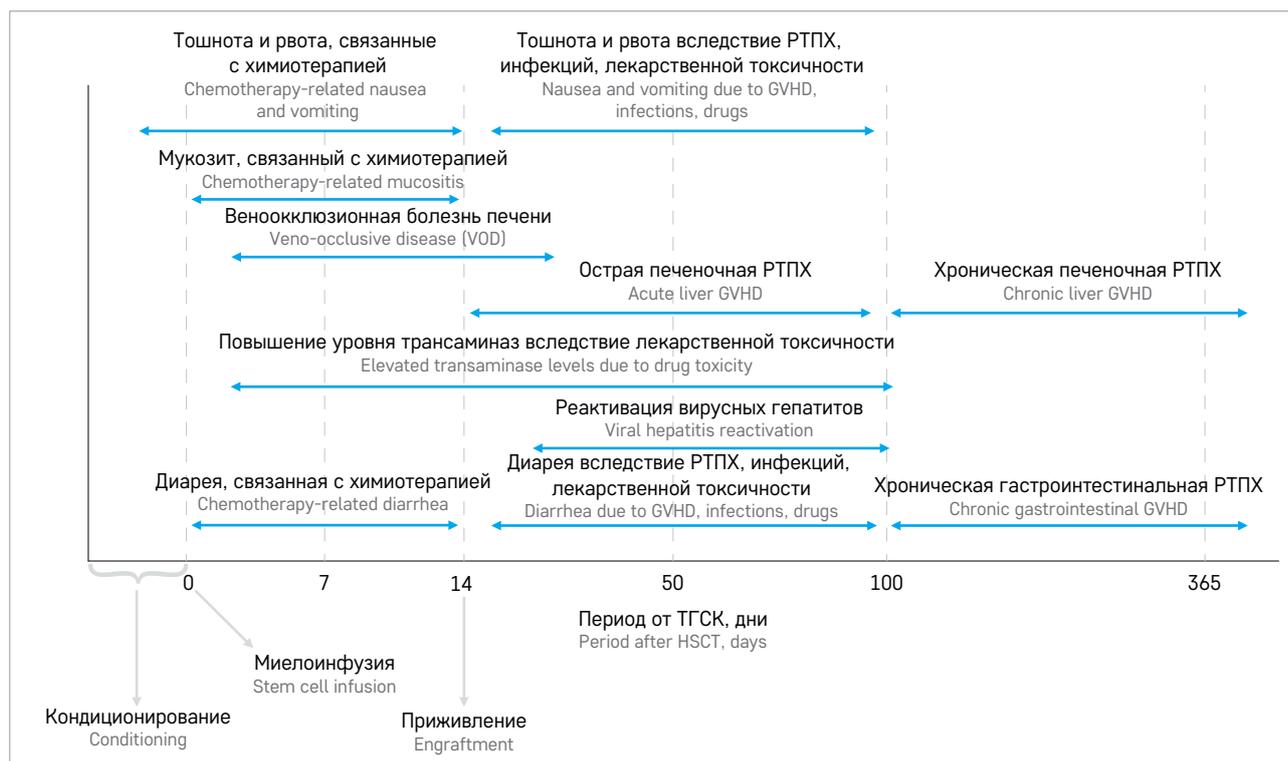
Другие исследователи отмечали принципиальную значимость дефицита белка, в частности висцерального его пула. Так, A. Gatta и соавт. указывают, что снижение концентрации белков плазмы крови, в частности альбумина, повышает риск токсичности химиотерапевтических и других лекарственных препаратов, способствуя изменению их фармакокинетики [12]. S. Sivgin и соавт. пишут, что гипоальбуминемия до ТГСК оказывает значительное влияние на выживаемость данной группы пациентов, логично указывая на клиническую значимость мониторинга этого показателя

Рисунок 1

Хронология печеночных и гастроинтестинальных осложнений ТГСК. Адаптировано из [7]

Figure 1

Timeline summary of hepatic and gastrointestinal complications of HSCT. Adapted from [7]



теля у пациентов не только до, но и в течение пост-трансплантационного периода [13].

Другим серьезным фактором нарушения нутритивного статуса у пациентов, перенесших ТГСК, является более длительный период аплазии во время трансплантации, при котором низкий индекс массы тела, гипоальбуминемия и повышенная экскреция азота с мочой связаны с более длительным временем приживления нейтрофилов [14]. Помимо прочего, низкое потребление нутриентов связано с повышенным риском РТПХ, особенно в легких, желудочно-кишечном тракте и полости рта [15]. Дефицит витаминов А и D также связан с более высокой частотой и тяжестью РТПХ [16].

Наличие осложнений, как приводящих к уменьшению перорального приема пищи, так и способствующих ухудшению усвоения нутриентов, а также повышение интенсивности метаболических процессов влекут за собой развитие нутритивных нарушений у данной когорты пациентов. В связи с этим становится очевидной высокая значимость адекватной нутритивной поддержки до ТГСК в целях восстановления или поддержания нутритивного статуса, а также после ТГСК – для коррекции любого дефицита питательных веществ в целях минимизации негативного влияния на клинический статус пациента. Поскольку в ряде ситуаций на фоне тех проблем, которые у большого числа пациентов возникают в тот или иной период после ТГСК, питание пациента энтеральным путем бывает затруднено или невозможно, важная роль в обеспечении нутритивных потребностей отводится питанию парентеральному.

Парентеральное питание как метод проведения нутритивной поддержки

Известно, что энтеральный путь проведения нутритивной поддержки является наиболее предпочтительным из-за своей физиологичности, меньшей частоты и тяжести побочных эффектов, трофического эффекта на слизистую кишечника и т. д. Однако он не всегда является возможным в ракурсе восполнения нутритивной потребности, т. е. не всегда позволяет возместить потребности в нутриентах. Основная масса таких случаев возникает по причине гастроинтестинальных проблем, т. е. когда функция желудочно-кишечного тракта снижена или значительно нарушена – настолько, что энтеральная поддержка не позволяет обеспечивать даже минимальные потребности в нутриентах.

Парентеральное введение нутриентов начало развиваться и было внедрено в 60-х годах XX века, в первую очередь как средство питания при тяжелых интестинальных поражениях и/или когда энтеральное введение нутриентов было вообще противопоказано [17]. Достоверные положительные клиниче-

ские результаты: ускорение заживления и репарации тканей после операций, уменьшение времени госпитализации и последующих (после завершения основного лечения) этапов реабилитации привели, однако, к тому, что парентеральное питание стали назначать даже при возможности полноценной энтеральной алиментации с превентивной целью (раннее парентеральное питание) и, что имело больше всего негативных последствий, – в объемах, превышающих текущую нутритивную потребность. Последнее входило в так называемую технологию гипералиментации и «стрессовой гипергликемии». Теоретическим обоснованием внедрения таких технологий было, как описывали S.J. Dudrick и соавт. (один из пионеров парентерального питания, основателей теории стрессовой гипергликемии и гипералиментации), покрытие не только текущей базисной нутритивной потребности, но и значительно возрастающей нутритивной потребности в условиях гиперкатаболизма. То есть когда организму требуется огромное (по сравнению с обычным) количество белка и глюкозы (в качестве преимущественного, «стрессового» источника энергии – особенно в условиях относительной гипоксии) [18]. Однако массовое и активное внедрение этой технологии в клинику (прежде всего в хирургическую) способствовало распространению и проявлению характерных побочных эффектов парентерального питания: жировой дистрофии печени, гепатопатии, нефропатии, метаболических нарушений, инсулинорезистентности и др. Еще пионеры парентеральной алиментации отмечали развитие гипофосфатемии и другие острые метаболические нарушения на старте парентеральной алиментации у истощенных больных [18, 19]. Наблюдения за этими изменениями лягут потом в основу так называемого рефидинг-синдрома – состояния, в основе которого лежат метаболические нарушения, возникающие в результате возобновления питания у пациентов после длительного голодания. Когда стало ясно, что в большинстве случаев данный подход является не только высокоэффективным в ракурсе возмещения нутриентных потребностей пациента, но и высокотоксичным, со множеством отдаленных органных и метаболических проблем, от парентерального питания стали активно отказываться. Несмотря на его доказанную изначально эффективность, ученые и практикующие врачи в большинстве снова стали противопоставлять парентеральному питанию «холод, голод и покой» и минимальное энтеральное питание.

Преимущества раннего парентерального питания у детей в палатах интенсивной терапии, в хирургических отделениях продолжают обсуждаться и создают поле для дискуссий. Больше результатов исследований на эту тему известно во взрослой клинике [20]. В настоящее время широко распространены

2 различные стратегии (каждая имеет своих сторонников и критиков): назначение раннего парентерального питания для возмещения дефицита в нутриентах и предупреждения его усугубления (в условиях гиперкатаболизма), «отсрочка» назначения парентерального питания на неделю (в пользу попыток энтерального питания, хотя бы минимального) и его назначение только когда полностью исчерпаны все возможности энтеральной алиментации. В частности, S. Hamilton и соавт. предлагали алгоритм энтеральной нутритивной поддержки в зависимости от клинической ситуации и переносимости назначаемой схемы/типа энтерального питания [21]. Отсутствие энтеральной алиментации вне зависимости от объема парентерального питания приводит к атрофическим изменениям слизистой оболочки кишки. Многие исследования на животных продемонстрировали атрофию ворсин в таких ситуациях [22, 23]. Однако подобные морфологические и функциональные изменения у людей во время и после длительного полного парентерального питания пока остаются малоизученными. A.L. Vuchman и соавт. в своем исследовании отмечают выраженные атрофические изменения стенки кишечника (особенно слизистой оболочки) у волонтеров, получивших полное парентеральное питание в течение 3 нед. Они же отмечают увеличение количества энтероцитов и их активности после возобновления энтеральной алиментации и советуют сохранять ее у пациентов или как можно быстрее возобновлять [24].

Многие авторы, в частности M.J. Cangelosi и соавт., указывают на высокую стоимость парентерального питания как метода нутритивной поддержки по сравнению с энтеральным питанием и советуют учитывать фармакоэкономические особенности при назначении нутритивной поддержки [25].

Парентеральное питание является эффективным методом и подчас единственным путем поддержки нутритивного статуса и профилактики нутритивных нарушений (и проблем, которые ассоциированы с нутритивным статусом), однако оно имеет значительно большее число, частоту и тяжесть побочных эффектов. При назначении этого метода нутритивной поддержки необходимо обеспечить максимальную эффективность при минимальной выраженности токсических эффектов. Эффективность и побочные эффекты парентерального питания представлены на рисунке 2.

Парентеральное питание и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТГСК как метод лечения ассоциирована с нутритивными нарушениями, основные причины которых – нарушения приема пищи (снижение поступления нутриентов) и гастроинтестинальные проблемы

(нарушение усвоения нутриентов), которые у большинства пациентов приводят к невозможности полноценного обеспечения нутритивной потребности энтеральным путем. Поэтому парентеральный путь алиментации у таких пациентов традиционно является превалирующим во многих случаях [26]. Однако, учитывая побочные/токсические эффекты, описанные выше, многие специалисты рекомендуют первоначальное энтеральное питание, а парентеральное питание назначать только по исчерпанию возможностей энтеральной алиментации. Большинство таких рекомендаций разработаны для взрослых больных. Так, M. Lough и соавт. отмечают значимое увеличение частоты метаболических нарушений у пациентов в посттрансплантационном периоде, получающих полное парентеральное питание, однако они же в своем исследовании описывают дефицит перорального питания у всех пациентов и достоверно большую потерю массы тела у тех, кто не получал парентеральное питание [27].

Большинство авторов работ, выполненных за последние 5 лет, полагают, что парентеральное питание у пациентов, подвергающихся ТГСК, должно быть вторичным выбором – в пользу энтеральной алиментации. Часть из них рекомендуют параллельное проведение частичного парентерального питания (для покрытия части потребности, невозмещаемой энтеральным путем), другие не рассматривают парентеральное питание как метод исходной нутритивной поддержки. Однако не существует четкого алгоритма и порядка назначения и коррекции соотношения энтерального и парентерального питания: когда и как изменять это соотношение. Подход везде единый: парентеральное питание назначается при невозможности энтерального питания обеспечить нутритивные нужды. Важно понимать, что парентеральный путь проведения алиментации, «шунтируя» проблемы с традиционным поступлением нутриентов, в некоторых

Рисунок 2
Эффективность и побочные эффекты парентерального питания

Figure 2
Effectiveness and side effects of parenteral nutrition



случаях оказывается эффективнее энтерального, а у некоторых пациентов может оказаться единственно возможным.

G.D. Norman и соавт. в квази-рандомизированном исследовании показали, что реципиенты аллогенного трансплантата, получающие парентеральное питание, имели достоверно более высокие показатели окружности плеча и массы тела (относительно показателей при поступлении) на 30-й день после ТГСК по сравнению с теми, кто получал энтеральное питание (в том числе через назогастральный зонд) [28]. С другой стороны, в этом исследовании у тех, кто получал парентеральное питание, достоверно больше была толщина кожно-жировой складки над трицепсом, т. е. увеличение окружности плеча у них было предположительно связано с нарастанием жировой массы тела. В ретроспективном, мультицентровом исследовании, где пациентами были дети, была зафиксирована значимая потеря массы тела у тех, кто получал энтеральное питание в раннем посттрансплантационном периоде, тогда как парентеральное питание позволило избежать таких проблем. Однако в группе детей, получивших исключительно энтеральное питание, авторы отмечают более низкий показатель летальности, низкую частоту развития острой РТПХ, особенно III–IV степени и кишечной локализации. Кроме того, отмечается меньшая длительность пребывания в стационаре детей, получавших энтеральное питание в посттрансплантационном периоде. Следует отметить, что в группе получавших парентеральное питание оказывались также дети с более тяжелым клиническим состоянием, а часть из них исходно (на момент миелоинфузии) имели гастроинтестинальные нарушения, по этой причине им и назначалось парентеральное питание [29].

В рассуждениях о парентеральном питании нередко упускается ключевой момент этого метода, указанный еще пионером его внедрения после ТГСК. Парентеральное питание – это путь алиментации, возмещения дефицитными нутриентами нуждающегося организма, когда энтеральным путем это сделать невозможно. Если функция желудочно-кишечного тракта не позволяет проводить адекватную алиментацию, требуется незамедлительное парентеральное возмещение в целях профилактики нутритивных нарушений и связанных с ними впоследствии проблем. Работы S.A. Weisdorf и соавт. еще в 80-х годах XX века показали эффективность этого подхода и у взрослых, и у детей [26]. Более поздние исследования подтверждают это положение (включая уже описанные труды). Так, работа M. Lough и соавт., где они закономерно указали на метаболическую токсичность парентерального питания, также описывает его незаменимость как пути алиментации у

большинства реципиентов ТГСК на этапе активных гастроинтестинальных осложнений.

Максимальный клинический эффект при меньшей вероятности токсичности достигается при проведении комбинированной нутритивной поддержки: энтеральным и парентеральным путем. Большинство исследований указывают на физиологическую необходимость сохранения (если нет противопоказаний) и поддержания функции желудочно-кишечного тракта при проведении даже полного парентерального питания [30–33]. Целью этого авторы видят как можно более быстрое и эффективное восстановление функции желудочно-кишечного тракта как первичного и ключевого звена нормальной алиментации человека в целом. Важно, что отсутствие возможности пероральной алиментации – не есть отсутствие возможности энтеральной алиментации вообще. Так, D. Seguy и соавт. еще с начала XXI века, как и другие исследователи, показали эффективность раннего (еще до начала кондиционирования) подключения проактивной энтеральной алиментации через назогастральный зонд. Авторы отмечают, что такой «проактив» не позволяет избежать парентерального питания в раннем посттрансплантационном периоде, однако позволяет избежать тяжелых гастроинтестинальных осложнений в более позднем периоде и быстрее возобновить обычную алиментацию [31, 32]. Это означает, что энтеральное питание следует максимально сохранять, если к этому нет противопоказаний. Поскольку суть нутритивной поддержки – возмещение потребности в нутриентах, при невозможности энтерального питания парентеральное питание является логичной и последовательной терапевтической опцией. Эксперты Европейского общества клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) предписывают обязательное назначение парентерального питания пациентам с тяжелым мукозитом (III–IV степени), длительным нарушением адекватной кишечной перистальтики, а также с длительной сильной тошнотой (и необязательно – рвотой), независимо от факторов, которые эти проблемы вызвали [34].

Некоторые работы свидетельствуют о важности адекватного подбора объема и качественного состава парентерального питания, прежде всего в соотношении макронутриентов. Так, многие авторы отмечают резкий негативный эффект быстрого увеличения объема парентерального питания или назначения сразу расчетного объема (по расчетной потребности). Так, эксперты Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) и ESPEN еще

в 2006 г. сформировали таблицы потребности в энергии и основных нутриентах и опубликовали их в руководстве по парентеральному питанию у детей [35]. Однако, как признаются сами авторы и в том руководстве, и в его новой версии от 2018–2019 гг., клинические особенности могут существенно повлиять на эти цифры [36]. Приведенные в таблице данные являются ориентировочными и не являются обязательными для исполнения. Учитывая разнообразие клинических нюансов, европейские специалисты вполне резонно оставляют врачу пространство для маневра. Помимо основных расчетных потребностей у больного ребенка могут быть факторы, существенно влияющие на возможность парентеральной алиментации, подходы к парентеральному питанию, его качественный и количественный состав [37].

В плане качественного состава парентерального питания имеются неясности и даже противоположные точки зрения. В качестве примера можно привести особенности назначения липидов и декстрозы и соотношение этих макронутриентов в конечном растворе парентерального питания. С одной стороны, возмещение потребности в энергии за счет липидов и декстрозы – одна из ключевых позиций назначения парентерального питания. С другой стороны, именно введение растворов липидов и декстрозы, как, впрочем, и раствора аминокислот, могут являться фактором токсичности парентерального питания в целом.

Считается, что наиболее опасным является парентеральное введение липидов, однако это не совсем так, в том числе у детей грудного и раннего возраста. Самым частым метаболическим осложнением парентерального питания является стойкая гипергликемия, и это осложнение несет как раз существенные негативные последствия. Авторы многих исследований отмечают, что гипергликемия после ТГСК – не столько последствие введения декстрозы, сколько результат применения глюкокортикостероидов, других препаратов и развития некоторых метаболических осложнений (не ассоциированных с парентеральным питанием) [38–40]. Длительно сохраняющаяся гипергликемия снижает функцию нейтрофилов, уменьшает скорость восстановления их количества (а значит, отдалает приживление трансплантата), увеличивает риск, длительность и тяжесть инфекционных осложнений [41]. Существует много работ, свидетельствующих о связи между гипергликемией (особенно в палатах интенсивной терапии) и тяжестью инфекционных осложнений, не говоря уже об отдаленных последствиях развивающейся в этих ситуациях инсулинорезистентности [42]. Рекомендуется избегать длительной гипергликемии у детей. В рекоменда-

циях ESPEN предписывается уменьшение вводимой дозы декстрозы пациентам в критических состояниях. Осмолярность вводимых растворов (а 20% раствор глюкозы имеет гораздо большую осмолярность, чем 20% раствор липидов) также несет известные риски в критических состояниях.

При уже имеющихся инсулинорезистентности, избыточной массе тела/ожирении на момент начала кондиционирования увеличивается риск неблагоприятных последствий гипергликемии в раннем периоде после ТГСК [42]. E. Gebremedhin и соавт. сформулировали следующие факторы риска: помимо указанных ожирения и инсулинорезистентности – это применение такролимуса, глюкокортикостероидов, миелоаблативных режимов кондиционирования с использованием тотального облучения тела, а также предшествующее ТГСК длительное парентеральное введение высокоосмолярных растворов декстрозы [39]. Из этого не следует, что декстрозу нельзя применять в парентеральном питании (особенно если речь идет о полной парентеральной алиментации), но расчет и введение глюкозы нужно производить осторожно, избегая стойкой гипергликемии.

Внутривенные липидные эмульсии являются критически важной составляющей парентерального питания. По отношению к растворам декстрозы они позволяют обеспечить равное количество энергии при значительно меньшем объеме введения, а также при меньшей осмолярности конечного раствора. Специалисты ESPEN рекомендуют обеспечение 25–50% небелковых калорий за счет липидов [43]. Дети грудного и раннего возраста особенно нуждаются в обеспечении потребности в липидах. Соотношение липиды/глюкоза у них должно быть выше, чем таковое у детей старшего возраста. Это обусловлено как метаболическими особенностями (организм грудного ребенка активным образом потребляет жиры в качестве источника энергии), необходимостью постоянного восполнения высокой потребности в полиненасыщенных жирных кислотах, так и возможностью обеспечения потребностей в энергии меньшим объемом инфузии, ограниченной в объеме у таких детей [44].

Аргументами, обуславливающими критичность отсутствия жиров в питании, являются длительность парентерального питания и возраст ребенка. Чем меньше возраст, тем хуже пациент переносит длительное отсутствие липидов в питании [45]. Это важно в ситуациях, когда ребенок вынужден находиться на длительном полном парентеральном питании. Длительный дефицит полиненасыщенных жирных кислот и жирорастворимых витаминов может провоцировать отдаленные неблагоприятные последствия развития ребенка [45, 46].

Пока нет четких рекомендаций касательно тайминга и объема назначения липидных эмульсий в разных клинических ситуациях детям в раннем пост-трансплантационном периоде. Авторы сходятся во мнении, что у детей в тяжелом клиническом статусе, в том числе находящихся на раннем этапе после ТГСК, не нужно без серьезных обоснований заменять липиды на глюкозу. Во-первых, требуется гораздо больше глюкозы для обеспечения энергетических нужд, что влечет за собой гипергликемию. Во-вторых, избыток углеводов при дефиците или полном исключении липидов приводит к липогенезу *de novo* и увеличивает образование диоксида углерода, что может увеличивать нагрузку на легочную функцию и снижать эффективность газообмена. В случаях уже зафиксированного снижения сатурации кислорода в крови увеличение соотношения липиды/глюкоза является весьма требуемой опцией.

При полном парентеральном питании липидная составляющая может нести токсические эффекты. Поэтому парентеральное введение липидов, равно как и других составляющих парентерального питания, должно внимательнейшим образом контролироваться. Необходимо соблюдение баланса между необходимостью и возможными побочными эффектами. Гипертриглицеридемия в высоких цифрах может давать быстрые последствия, известные как «синдром жировой перегрузки» [29, 43], проявляющейся в жировой эмболии мелких сосудов и в развитии лейкопении, тромбоцитопении, коагулопатии. Возможно возникновение гемофагоцитоза на фоне длительной перегрузки жирами. Патогенез этого состояния неясен, но предполагается активация макрофагов в условиях избытка триглицеридов в крови и определенной предрасположенности к этому [47]. Поэтому необходимым является контроль за содержанием триглицеридов в крови, так как триглицеридемия – ключевой и прямой показатель насыщения липидами крови и, соответственно, толерантности организма к осуществляемой липидной нагрузке. Эксперты рекомендуют быть особенно внимательным к этому показателю особенно у тех детей, кто имеет идиопатическую тромбоцитопению, холестаза различного генеза, септическое состояние [43]. Последние два состояния сами по себе являются показанием к редукции дозы липидов, однако при нормотриглицеридемии не являются показанием для их полной отмены. Следует отметить отсутствие доказательной базы в этом аспекте у детей после ТГСК. Однако в крупном метаанализе W. Manzanares и соавт. показано, что в условиях необходимости полноценного нутритивного обеспечения детей в тяжелом и нестабильном соматическом статусе, особенно при течении тяжелого инфекционного процесса, включение липидной эмульсии,

обогащенной n-3-полиненасыщенными жирными кислотами, может быть оправданным. Особенно авторы отмечают улучшение эффективности газообмена, в том числе у детей на искусственной вентиляции легких [44]. Изучая функцию газообмена, подобные результаты получила другая группа исследователей. Они отметили важность сохранения адекватного антиоксидантного статуса и обеспечения полиненасыщенными жирными кислотами и жирорастворимыми витаминами детей, находящихся на полном парентеральном питании вне зависимости от причины [48].

Важным является обеспечение организма ребенка всеми нутриентами, если он вынужден получать изолированное парентеральное питание, особенно в течение длительного времени. Это касается микронутриентов, в частности витаминов [49], поскольку последствия их дефицита могут стать дополнительным негативным фактором усугубления тяжести состояния ребенка после ТГСК, особенно в первые 2 мес, когда расход микронутриентов бывает значительным [50–52]. Таким образом, при проведении длительного парентерального питания, особенно если это единственный или преимущественный путь алиментации, необходимо восполнять потребности ребенка во всех нутриентах.

Ключевые клинические аспекты проведения парентерального питания детям в раннем пост-трансплантационном периоде

Анализ литературных данных позволяет сделать следующие практические выводы.

1. Целесообразно предусматривать парентеральное питание при нутритивном обеспечении в раннем периоде после ТГСК.

2. Парентеральное питание показано при невозможности обеспечения нутритивных нужд энтеральным путем, в частности в ситуациях с тяжелым мукозитом, стоматитом, сильной тошнотой, рвотой, тяжелым энтероколитом и т. д.

3. Парентеральное питание несет негативные эффекты и ассоциировано с высоким риском осложнений по сравнению с энтеральной алиментацией: более высокий инфекционный риск и метаболическая токсичность. Высокий риск гипералиментации и соответствующих последствий, таких как рефидинг-синдром, жировая дистрофия печени, метаболические нарушения. Парентеральное питание необходимо назначать крайне осторожно, начиная с небольших объемов, постоянно отслеживать его переносимость и снижать объем и скорость при первой же возможности с последующей отменой.

4. Инициально парентеральное питание должно назначаться в малых объемах и с небольшой скоростью, с оценкой переносимости по лабораторным

показателям. Объем парентерального питания в начале нутритивной поддержки не должен превышать суммарно расчетную энергию основного обмена пациента. Объем парентерального питания следует постепенно увеличивать по переносимости до расчетного уровня.

5. Необходимо по возможности проводить полноценное парентеральное питание (нутриентная алиментация), снабжая организм всеми нутриентами (включая и микронутриенты). Основная задача парентерального питания – предотвратить истощение нутритивных резервов до восстановления функции желудочно-кишечного тракта.

6. Потребность в макронутриентах при проведении парентерального питания всегда ниже, чем при энтеральном питании.

7. Требуется парентеральное возмещение потребности не только в макро-, но и микронутриентах, особенно если парентеральное питание полное и длительное.

8. Не следует пренебрегать введением липидной эмульсии. Липидная составляющая с включением жирорастворимых витаминов, полиненасыщенных жирных кислот является важным компонентом полноценного парентерального питания. Чем меньше возраст пациентов, находящихся на полном парентеральном питании, тем они более чувствительны к отсутствию липидов в питании. Жировая эмульсия, по сравнению с декстрозой, позволяет сократить объем и уменьшить осмолярность конечного раствора. Ключевым параметром переносимости липидов является концентрация триглицеридов в крови.

9. Растворы глюкозы также являются важной составляющей парентерального питания. При их применении следует избегать гипергликемии, особенно длительной. Следует по возможности избегать назначения гиперосмолярных растворов глюкозы. Детям с нестабильной гемодинамикой и в условиях тяжелого инфекционного процесса следует ограничивать объемы растворов декстрозы.

10. При проведении полного парентерального питания необходимо помнить, что этот путь не является физиологичным, представляет собой альтернативный путь, временно обеспечивающий потребность

в нутриентах, когда через желудочно-кишечный тракт это сделать невозможно. Параллельно с парентеральным питанием требуется проводить минимальное энтеральное питание, если нет противопоказаний к этому, целью которого является поддержка трофики тканей кишечника для быстрого восстановления поврежденной функции гастроинтестинального тракта.

11. В условиях частично сохраненной функции желудочно-кишечного тракта, а также при появлении положительной динамики по гастроинтестинальным нарушениям имеет смысл проведение циклического парентерального питания по 10–12 ч/сут, и вторая половина суток отводится на попытки восстановления энтеральной алиментации. Это позволит осуществить дополнительную стимуляцию аппетита, способствует восстановлению нормальных метаболических процессов при приеме пищи, сохранить нутритивную поддержку в ракурсе продолжения возмещения потребности парентеральным путем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутритивные нарушения способны усугубить состояние пациента, осложнить течение любого заболевания. Нутритивная поддержка у детей-реципиентов гемопоэтических стволовых клеток является одним из ключевых факторов сопроводительной терапии. Основная задача нутритивной поддержки – возмещение потребности в нутриентах (включая микронутриенты). Парентеральное питание – альтернативный путь алиментации, незаменимый в случаях невозможности возмещения нутритивной потребности энтеральным путем, которым не следует пренебрегать.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Vashura A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>

Alymova Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-6383>

Литература

1. LeMaistre C.F., Farnia S., Crawford S., McGuirk J., Maziarz R.T., Coates J., et al. Standardization of terminology for episodes of hematopoietic stem cell patient transplant care. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (6): 851–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.03.004
2. Sureda A., Bader P., Cesaro S., Dreger P., Duarte R.F., Dufour C., et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (8): 1037–56. DOI: 10.1038/bmt.2015.6
3. Martin-Salces M., de Paz R., Canales M.A., Mesejo A., Hernandez-Navarro F. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2008; 24 (7–8): 769–75.
4. Morishita S., Kaida K., Tanaka T., Itani Y., Ikegame K., Okada M., et al. Prevalence of sarcopenia and relevance of body composition, physiological function, fatigue, and health-related quality of life in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2012; 20 (12): 3161–8.
5. Baumgartner A., Bargetzi M., Bargetzi A., Zueger N., Medinger M., Passweg J., et al. Nutritional support practices in hematopoietic stem cell transplantation centers: A nationwide comparison. *Nutrition* 2017; 35: 43–50.
6. Chaudhry H.M., Bruce A.J., Wolf R.C., Litzow M.R., Hogan W.J., Patnaik M.S., et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (4): 605–16.
7. Tuncer H.H., Rana N., Milani C., Darko A., Al-Homsi S.A. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (16): 1851–60.
8. Epstein J.B., Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol* 2010; 46 (2): 77–81.
9. Deeg H.J., Seidel K., Bruemmer B., Pepea M., Appelbaum F. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (3): 461–8.
10. Le Blanc K., Ringdén O., Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2003; 88 (9): 1044–52.
11. Urbain P., Birlinger J., Ihorst G., Biesalski H.K., Finke J., Bertz H. Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol* 2013; 92 (1): 111–9.
12. Gatta A., Verardo A., Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med* 2012; 7 (Suppl 3): S193–9.
13. Sivgin S., Baldane S., Ozenmis T., Keklik M., Kaynar L., Kurnaz F., et al. The impact of pretransplant hypoalbuminemia on survival in patients with leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT): a nutritional problem? *Transplant Proc* 2013; 45 (9): 3371–4.
14. Hadjibabaie M., Tabefar H., Alimoghaddam K., Iravani M., Eslami K., Honarmand H., et al. The relationship between body mass index and outcomes in leukemic patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2012; 26 (1): 149–55.
15. Mattsson J., Westin S., Edlund S., Remberger M. Poor oral nutrition after allogeneic stem cell transplantation correlates significantly with severe graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38 (9): 629–33.
16. Von Bahr L., Blennow O., Alm J., Björklund A., Malmberg K.J., Mougkakos D., et al. Increased incidence of chronic GvHD and CMV disease in patients with vitamin D deficiency before allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (9): 1217–23.
17. Wilmore D.W., Dudrick S.J. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *JAMA* 1968; 203: 860–4.
18. Dudrick S.J., Macfadyen B.V., Van Buren C.T., Ruberg R.L., Maynard A.T. Parenteral hyperalimentation. Metabolic problems and solutions. *Ann Surg* 1972; 176 (3): 259–64.
19. Copeland E.M., Macfayden B.V., Dudrick S.J. Intravenous hyperalimentation in cancer patients. *J Surg Res* 1974; 16 (3): 241–7.
20. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M., Meyfroidt G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 506–17.
21. Hamilton S., McAleer D.M., Ariagno K., Barrett M., Stenquist N., Duggan C.P., Mehta N.M. A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 583–9.
22. Ekelund M., Qader S.S., Hallén M., Ekblad E. Effects of total parenteral nutrition on rat enteric nervous system, intestinal morphology, and motility. *J Surg Res* 2005; 124 (2): 187–93.
23. Ekelund M., Kristensson E., Ekelund M., Ekblad E. Total Parenteral Nutrition Causes Circumferential Intestinal Atrophy, Remodeling of the Intestinal Wall, and Redistribution of Eosinophils in the Rat Gastrointestinal Tract. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (8): 1833–9.
24. Buchman A.L., Moukarzel A.A., Bhuta S., Belle M., Ament M.E., Eckherth C.D., et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 453–60.
25. Cangelosi M.J., Auerbach H.R., Cohen J.T. A clinical and economic evaluation of enteral nutrition. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 413–22.
26. Weisdorf S., Lysne J., Wind D., Haake R.J., Sharp H.L., Goldman A., et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 833–8.
27. Lough M., Watkins R., Campbell M., Carr K., Burnett A., Shenkin A. Parenteral nutrition in bone marrow transplantation. *Clin Nutr* 1990; 9: 97–101.
28. Hopman G.D., Pena E.G., Le Cessie S., Van Weel M.H., Vossen J.M.J.J., Mearin M.L. Tube feeding and bone marrow transplantation. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 375–9.
29. Gonzales F., Bruno B., Alarcon Fuentes M., De Berranger E., Guimber D., Behal H., et al. Better early outcome with enteral rather than parenteral nutrition in children

- undergoing MAC allo-SCT. *Clin Nutr* 2017; 37: 2113–21.
30. Guièze R., Lemal R., Cabrespine A., Hermet E., Tournilhac O., Combal C., et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2014; 33 (3): 533–8.
 31. Seguy D., Berthon C., Micol J.-B., Darré S., Dalle J.-H., Neuville S., et al. Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning. *Transplantation* 2006; 82 (6): 835–9.
 32. Seguy D., Duhamel A., Rejeb M.B., Gomez E., Buhl N.D., Bruno B., et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation* 2012; 94 (3): 287–94.
 33. Schmidt G.M., Blume K.G., Bross K.J., Spruce W.E., Waldron J.C., Levine R. Parenteral nutrition in bone marrow transplant recipients. *Exp Hematol* 1980; 8 (4): 506–11.
 34. Bozzetti F., Arends J., Lundholm K., Micklewright A., Zurcher G., Muscaritoli M., et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 445–54.
 35. Koletzko B., Goulet O., Hunt J., Krohn K., Shamir R., Parenteral Nutrition Guidelines Working, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (2): 1–87.
 36. Puntis J.W.L., Hojsak I., Ksiazek J. the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clin Nutr* 2018; 37: 2392–400.
 37. Corkins M.R., Griggs K.C., Groh-Wargo S., Han-Markey T.L., Helms R.A., Muir L.V., et al. Standards for nutrition support: pediatric hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 263–76.
 38. Szeluga D.J., Stuart R.K., Brookmeyer R., Utermohlen V., Santos G.W. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47 (12): 3309–16.
 39. Gebremedhin E., Behrendt C.E., Nakamura R., Parker P., Salehian B. Severe hyperglycemia immediately after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation is predictive of acute graft-versus-host disease. *Inflammation* 2013; 36 (1): 177–85.
 40. Hammer M.J., Casper C., Gooley T.A., O'Donnell P.V., Boeckh M., Hirsch I.B. The contribution of malglycemia to mortality among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (3): 344–51.
 41. Sheean P.M., Freels S.A., Helton W.S., Braunschweig C.A. Adverse clinical consequences of hyperglycemia from total parenteral nutrition exposure during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (6): 656–64.
 42. Fuji S., Kim S.-W., Mori S., Fukuda T., Kamiya S., Yamasaki S., et al. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2007; 84 (7): 814–20.
 43. Lapillonne A., Mis N.F., Goulet O., Akker C.H., Wu J., Koletzko B., the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clinical nutrition*. 2018; 37 (6 Pt B): 2324–36.
 44. Manzanares W., Langlois P.L., Dhalwani R., Lemieux M., Heyland D.K. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19: 167.
 45. Lapillonne A., Carlson S.E. Polyunsaturated fatty acids and infant growth. *Lipids* 2001; 36: 901–11.
 46. Gregory K. Update on nutrition for preterm and full-term infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34: 98–108.
 47. Pastore S., Barbieri F., Leo G.D., Valencic E., Tommasini A., Ventura A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in total parenteral nutrition dependent children: Description of 5 Cases and Practical Tips for Management. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: 440–2.
 48. Pradelli L., Mayer K., Muscaritoli M., Heller A.R. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care* 2012; 16: 184.
 49. Mehta N.M., Compher C.; ASPEN Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 260–76.
 50. Baumgartner A., Bargetzi A., Zueger N., Bargetzi M., Medinger M., Bounoure L., et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation – a systematic review. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52 (4): 506–13.
 51. Andersen S., Brown T., Kennedy G., Banks M. Implementation of an evidenced based nutrition support pathway for haematopoietic progenitor cell transplant patients. *Clin Nutr* 2015; 34: 536–40.
 52. Thompson J.L., Duffy J. Nutrition support challenges in hematopoietic stem cell transplant patients. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 533–46.