

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr104771>

Влияние нутритивной поддержки на питательный статус, качество жизни и выживаемость у онкологических больных, получающих системное лекарственное противоопухолевое лечение

О.А. Обухова¹, И.А. Курмуков¹, А.А. Рык²¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация² Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Недостаточность питания — распространённая проблема среди онкологических пациентов, обусловленная непосредственным влиянием опухоли и последствиями специфической терапии, — отрицательно сказывается на качестве жизни и ухудшает результаты противоопухолевого лечения. Нутритивная поддержка играет важную роль при проведении системной лекарственной противоопухолевой терапии, однако недостаточность питания, развивающаяся на фоне злокачественных новообразований, остаётся недооценённой, и в клинической практике ей уделяется мало внимания.

Для оценки необходимости и безопасности нутритивной поддержки на фоне системного лекарственного противоопухолевого лечения злокачественных новообразований проведён анализ публикаций в медицинских базах eLibrary, PubMed, Medline с акцентом на оценку безопасности и эффективности нутритивной поддержки на фоне проведения системного лекарственного противоопухолевого лечения за период 2003–2022 гг. по следующим ключевым словам: онкология, химиотерапия, нутритивная поддержка, омега-3 жирные кислоты, глутамин.

Согласно полученным данным, характерный для больных злокачественными новообразованиями синдром анорексии-кахексии приводит к развитию саркопении, отрицательно влияющей на результаты специфической терапии. Своевременное назначение нутритивной поддержки достоверно улучшает результаты лечения, качество жизни, а также увеличивает выживаемость у пациентов, получающих нехирургическую противоопухолевую терапию, и нутритивная поддержка, проводимая параллельно с противоопухолевым лекарственным лечением, способствует улучшению его результатов.

Ключевые слова: онкология; химиотерапия; нутритивная поддержка; омега-3 жирные кислоты; глутамин.

Как цитировать

Обухова О.А., Курмуков И.А., Рык А.А. Влияние нутритивной поддержки на питательный статус, качество жизни и выживаемость у онкологических больных, получающих системное лекарственное противоопухолевое лечение // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 1. С. 50–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr104771>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr104771>

The effect of nutritional support on nutritional status, quality of life, and survival in cancer patients receiving systemic anticancer therapy

Olga A. Obukhova¹, Idar A. Kurmukov¹, Alla A. Ryk²

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

² N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Malnutrition, a common problem among cancer patients, due to the direct influence of the tumor and the consequences of specific therapy, negatively affects the patient's quality of life and is detrimental to the results of anticancer treatment. Nutritional support plays a vital role in systemic drug anticancer therapy; however, malnutrition that develops against a background of malignant neoplasms remains underestimated and receives little attention in clinical practice.

To assess the need for and safety of nutritional support in this context, an analysis of publications in the medical databases e-Library, PubMed, and Medline was performed with an emphasis on assessing the safety and efficacy of NP in the presence of systemic drug antitumor treatment for the period 2003–2022 using the keywords oncology, chemotherapy, nutritional support, omega-3 fatty acids, and glutamine.

The obtained data show that patients with cancer have anorexia-cachexia syndrome, leading to the development of sarcopenia, which negatively affects the results of specific therapy. Timely appointment of nutritional support significantly improves the results of treatment, as well as quality of life, and increases the survival rate in patients receiving non-surgical anticancer therapy; moreover, nutritional support administered in parallel with anticancer drug therapy improves treatment results.

Keywords: oncology; chemotherapy; nutritional support; omega-3 fatty acids; glutamine.

To cite this article

Obukhova OA, Kurmukov IA, Ryk AA. The effect of nutritional support on nutritional status, quality of life, and survival in cancer patients receiving systemic anticancer therapy. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(1):50–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr104771>

Received: 12.03.2022

Accepted: 22.03.2022

Published: 12.05.2022

ВВЕДЕНИЕ

Потеря массы тела при злокачественном процессе имеет сложную природу и многокомпонентна. На неё влияют три группы факторов: связанные с опухолью, с противоопухолевым лечением и особенностями конкретного пациента.

Паранеопластическое влияние опухоли приводит к развитию хронического воспаления, связанного с высоким уровнем провоспалительных цитокинов. При этом значительно замедляется синтез собственно структурных белков и нарушается аппетит (в связи как с прямым действием на центры насыщения головного мозга, так и опосредованно, через дисрегуляцию гормонов лептина и грелина). В совокупности это приводит к развитию анорексии. В то же время опухоль синтезирует специфические агенты, такие как протеин- и липидмобилизующий факторы, которые способствуют повышенному распаду собственных белков и ускоряют липолиз, вызывая развитие саркопении и увеличивая потери массы тела [1]. Помимо этого, опухоль может непосредственно нарушать функции желудочно-кишечного тракта; появляющееся при этом алиментарное голодание ускоряет потерю массы тела.

Непосредственный эффект активного противоопухолевого лечения на питательный статус, как правило, негативный; особенно быстро нарушения появляются при выраженной системной токсичности или системной инфекции.

При оценке индивидуальных особенностей пациента, способствующих нарушению питания, следует обратить внимание на развитие психологического дистресса, возникающего у пациента при осознании наличия злокачественного заболевания, с последующими апатией и депрессией, также усиливающими анорексию; снижение физической активности при этом способствует развитию мышечной слабости.

ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПОТЕРЕЙ МАССЫ ТЕЛА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Синдром анорексии-кахексии

Потеря массы тела, продолжающаяся несмотря на, казалось бы, достаточное по объёму и калорийности питание, может быть проявлением синдрома анорексии-кахексии — комплексного состояния, характеризующегося хронической прогрессирующей непреднамеренной потерей массы тела, когда простая питательная поддержка малоэффективна или неэффективна вовсе [2]. Характерная для синдрома недостаточность питания выявляется легко. Минимальный диагностический набор для выявления недостаточности питания (критерии Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM) включает в себя фенотипические и этиологические факторы. К фенотипическим критериям относятся потеря массы тела; низкий индекс массы тела; снижение мышечной массы, подтверждённое валидированными методами [3]. Этиологическими критериями считаются снижение потребления или усвоения пищи и наличие воспаления (априори имеющееся у онкологических больных) (табл. 1). При наличии по крайней мере одного фенотипического и одного этиологического критерия недостаточность питания признаётся доказанной.

Саркопения

Неконтролируемый синдром анорексии-кахексии приводит к развитию апатии, слабости, железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания [4], а также саркопении — синдрома, характеризующегося прогрессирующей и генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) рекомендует использовать

Таблица 1. Фенотипические и этиологические критерии диагностики недостаточности питания (адаптировано из [3])

Table 1. Phenotypic and etiological criteria for diagnosing malnutrition (adapted from [3])

Фенотипические критерии			Этиологические критерии	
Потери массы тела, %	Индекс массы тела, кг/м ²	Уменьшение мышечной массы	Снижение потребления пищи или её усвоения	Воспаление
>5% за последние 6 мес или более чем за 6 мес	<20, если <70 лет; <22, если >70 лет; Азия: <18,5, если <70 лет; <20, если >70 лет	Доказано с использованием валидированных методов диагностики	≤50% от потребностей в течение >1 нед или любое снижение в течение >2 нед или любое хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта, которое неблагоприятно влияет на усвоение пищи или её абсорбцию	Острое состояние / травма или воспаление, связанное с хроническим заболеванием

Таблица 2. Диагностические критерии саркопении (адаптировано из [5])

Table 2. Diagnostic criteria for sarcopenia (adapted from [5])

Диагноз основывается на сочетании обязательного критерия и хотя бы одного дополнительного критерия
Низкая мышечная масса (обязательный критерий)
Низкая мышечная сила (дополнительный критерий)
Низкая физическая работоспособность (дополнительный критерий)

для диагностики саркопении наличие двух критериев: низкой мышечной массы в сочетании с низкой мышечной силой и (или) низкой физической работоспособностью (табл. 2) [5].

Для оценки мышечной массы можно использовать три объективных метода визуализации: компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию. КТ и МРТ считаются точными методами, золотым стандартом диагностики, с помощью которых можно отличить жировую ткань от других мягких тканей тела. Однако высокая стоимость исследований, ограниченный доступ к оборудованию на местах и опасения по поводу радиационного облучения ограничивают их использование в повседневной клинической практике.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — привлекательный альтернативный метод как для исследований, так и клинического использования — позволяет дифференцировать костную, жировую и мышечную ткань. Такое сканирование всего тела подвергает пациента минимальному облучению. Основным недостатком метода является необходимость использования громоздкого оборудования, что препятствует его применению в масштабных эпидемиологических исследованиях.

К валидированным методам относят также биоимпедансометрию, позволяющую оценить объём жировой и безжировой массы тела. Сам тест недорогой, простой в использовании, легко воспроизводимый и подходит как для амбулаторных, так и стационарных пациентов. Методы измерения биоимпедансометрии, используемые в стандартных условиях, изучались более 10 лет, и полученные результаты хорошо коррелируют с данными МРТ.

Не потеряли своей актуальности и антропометрические измерения. Расчёты, основанные на измерении окружности середины плеча и толщине кожной складки, применяются для оценки мышечной массы. Однако возрастные изменения, наличие отёков и потеря эластичности кожи влияют на достоверность метода, особенно у пожилых людей. Эти и другие факторы делают антропометрические измерения ненадёжными и не рекомендуются для рутинного использования в диагностике саркопении.

Для оценки мышечной силы используют методы динамометрии, а для оценки физической работоспособности — различные тесты (например, тест шестиминутной ходьбы) [6].

ВЛИЯНИЕ ПОТЕРИ МАССЫ ТЕЛА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Большинство цитостатиков распределяется в тощей массе тела, поэтому снижение объёма мышц может изменять их прогнозируемую фармакокинетику, негативно сказываясь на результатах противоопухолевого лечения и повышая его токсичность [7]. Показано, что саркопения является предиктором токсичности химиотерапии и влияет на выживаемость онкологических больных, получающих лекарственное противоопухолевое лечение. Корреляция между токсичностью таксаносодержащих режимов и выживаемостью при распространённом раке молочной железы обнаружена, например, S.S. Shachar и соавт. [8]. В исследование были включены больные метастатическим раком молочной железы, которые получали химиотерапию 1-й линии на основе таксанов ($n=40$). При проведении рутинной КТ для оценки распространённости опухолевого процесса дополнительно определяли площадь скелетных мышц на уровне 3-го поясничного позвонка. Саркопения, определяемая как площадь скелетных мышц (см^2) / рост (м^2) <41 , была выявлена у 58% пациенток. Обнаружено также, что у больных саркопенией снижение дозы химиотерапии или отсрочка её введения развивались в 2 раза чаще, чем у пациенток с нормальной мышечной массой. В группе с саркопенией токсичность 3–4-й степени была зафиксирована у 57% пациенток, в то время как в группе без саркопении — только у 18%, а госпитализация в связи с токсичностью химиотерапии потребовалась только пациенткам, имевшим низкую мышечную массу (39% больных против 0% без саркопении). Кроме того, безрецидивная выживаемость при саркопении оказалась меньше. Таким образом, была выявлена прямая зависимость между токсичностью таксаносодержащих режимов, безрецидивной выживаемостью и наличием саркопении.

Схожие результаты получены в исследовании M.J. Sealy и соавт. [9], в котором оценивалась взаимосвязь между низкой мышечной массой и ранним прекращением химиотерапии в связи с токсичностью у больных опухолями головы и шеи. На примере 213 пациентов была показана достоверная связь между саркопенией и досрочным прекращением химиотерапии в одномерном ($p=0,007$; OR=0,96 [0,94–0,99]) и многомерном ($p=0,021$; OR=0,96 [0,92–0,99]) анализах, что приводило к снижению безрецидивной и общей выживаемости.

Аналогично влияние саркопении и на результаты лучевой терапии. J.A. Langius и соавт. [10] в своей работе измеряли массу тела до и во время адъювантной лучевой терапии, проводимой с лечебной целью. Значимой считалась потеря массы тела >5% от исходной во время лучевой терапии или 7,5% в течение последующих 12 нед. В общей сложности в исследование было включено 1340 больных опухолями головы и шеи. Различия в пятилетней общей и опухольспецифической выживаемости между группами с разной потерей массы тела были проанализированы с помощью регрессии Кокса с поправками на социально-демографические и опухоль-ассоциированные факторы. Обнаружено, что до начала радиотерапии 70% пациентов не теряли своего веса, у 16% потери массы тела были менее 5%, 9% больных потеряли 5–10% от исходной массы тела и 5% похудели более чем на 10%. Пятилетние показатели общей и опухольспецифической выживаемости для этих групп составили 71; 59; 47 и 42% ($p < 0,001$) и 86; 86; 81 и 71% соответственно ($p < 0,001$). С учётом многофакторного анализа потеря массы тела >10% до лучевой терапии коррелировала с ухудшением общей (OR=1,7; 95% ДИ 1,2–2,5; $p=0,002$) и опухольспецифической (OR=2,1; 95% ДИ 1,2–3,5; $p=0,007$) выживаемости. Пятилетние показатели общей и опухольспецифической выживаемости для пациентов со значимой потерей массы тела во время радиотерапии составили 62 и 82% ($p=0,01$) в сравнении с 70 и 89% для пациентов без потери массы тела ($p=0,001$). Таким образом, потеря массы тела как до, так и во время лучевой терапии является важным прогностическим показателем для пятилетней общей и опухольспецифической выживаемости у пациентов с опухолями головы и шеи [10].

Эти результаты подтверждены данными метаанализа M. Findlay и соавт. [11], в котором определялось прогностическое влияние саркопении на общую выживаемость у пациентов с опухолями головы и шеи, получающих лучевую терапию в комбинации с другим методом лечения или в монорежиме. После изучения 6211 исследований в метаанализ было включено 7 работ. Мощность исследования составила 1059 пациентов. Согласно представленным данным, распространённость саркопении колебалась от 6,6 до 64,6% до лечения и от 12,4 до 65,8% после лечения. Наличие саркопении до начала лечения коррелировало со снижением общей выживаемости (OR=2,07; 95% ДИ 1,47–2,92; $p < 0,0001$; $I^2=49\%$). Аналогичные результаты были получены у больных саркопенией после окончания терапии (OR=2,93; 95% ДИ 2,00–4,29; $p < 0,00001$; $I^2=0\%$) с показанной умеренной или низкой гетерогенностью. Достоверность доказательств общей выживаемости по шкале GRADE (Grading of recommendations assessment, development and evaluation — система оценки достоверности доказательств и убедительности рекомендаций) была низкой для больных саркопенией до лечения и умеренной для больных саркопенией по окончании терапии. Таким образом, саркопения, определяемая при помощи

КТ, коррелирует со снижением общей выживаемости у пациентов с опухолями головы и шеи и имеет клинически значимое прогностическое значение [11].

РАННЯЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ И ЕЁ КОРРЕКЦИЯ

С целью ранней диагностики недостаточности питания в повседневной практике могут использоваться различные опросники (например, шкала скрининга нутриционного риска, NRS-2002). Само тестирование непродолжительное, но позволяет проявить настороженность в отношении недостаточности питания и заподозрить её наличие уже на этапе обследования [12]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), обновлённым в 2021 г., для раннего выявления нарушений питания рекомендуется регулярно оценивать потребление пищи, изменения массы тела и индекса массы тела, начиная с этапа диагностики и повторяя скрининг в зависимости от стабильности клинической ситуации. При выявлении нарушений питательного статуса пациентам с отклонениями от нормы рекомендуется проводить объективную и количественную оценку рациона питания, диспепсических симптомов, мышечной массы, физической работоспособности и степени системного воспаления. Если масса тела не изменилась, энергетическое обеспечение должно быть таким же, как у здоровых людей, и составлять от 25 до 30 ккал/кг массы тела в день, если энергетические потребности не рассчитывались индивидуально, например, методом непрямой калориметрии. Рекомендуемое обеспечение белком должно составлять более 1 г/кг массы тела в день, по возможности 1,5 г/кг массы тела в день. Дозы витаминов и минералов должны соответствовать суточной потребности, использование высоких количеств микронутриентов при отсутствии специфического дефицита не оправдано. У теряющих вес онкологических больных с инсулинорезистентностью показано увеличение соотношения между жирами/углеводами для повышения энергетической ценности диеты и снижения гликемической нагрузки [13].

При назначении дополнительной питательной поддержки на первом этапе необходима коррекция диеты с целью увеличения алиментарного обеспечения тех больных, которые могут питаться самостоятельно, но страдают или подвержены риску недоедания, а также консультации по диетическому питанию, лечение диспепсических расстройств и назначение сипинга [13]. Если при проведении химиотерапии, несмотря на консультации диетолога и проведение сипинга, нутриционное обеспечение остаётся неадекватным, при принятии решения о проведении нутритивной поддержки рекомендуется начинать с энтерального питания (ЭП). Если ЭП недостаточно или неосуществимо, возможно назначение парентерального питания (ПП).

При длительном алиментарном голодании увеличивать нутритивную поддержку (пероральную, ЭП, ПП) необходимо постепенно, в течение нескольких дней, параллельно принимая меры предосторожности для предотвращения рефидинг-синдрома. При постоянном голодании и (или) неконтролируемой мальабсорбции ЭП или ПП по возможности проводят в домашних условиях [13].

При проведении химиотерапии рекомендуется обеспечить адекватное питание и физическую активность для поддержания мышечной массы, силы, выносливости и метаболизма: аэробные нагрузки средней интенсивности (50–75% исходного максимального пульса или аэробной способности), в общей сложности по три занятия в неделю, по 10–60 мин на занятие; индивидуальные упражнения с отягощением в дополнение к аэробным упражнениям для поддержания мышечной силы и мышечной массы [13].

Во время проведения высокодозной химиотерапии и после трансплантации стволовых клеток рекомендуется поддерживать физическую активность и обеспечивать адекватное питание при помощи ЭП и (или) ПП. Назначение ЭП предпочтительнее, за исключением случаев тяжёлого мукозита, трудно купируемой рвоты, кишечной непроходимости, тяжёлой мальабсорбции, затяжной диареи или реакции «трансплантат против хозяина». После проведения аллогенной трансплантации не рекомендуется придерживаться низкобактериальной диеты более 30 дней [13].

Поддержание адекватного обеспечения нутриентами играет важную роль как в переносимости противоопухолевой терапии, так и в увеличении продолжительности жизни больных. Так, A. van der Werf и соавт. [14] изучали влияние адекватного питания на результаты лечения у больных распространённым колоректальным раком. Целью этого рандомизированного контролируемого исследования было изучение влияния рекомендаций по питанию на изменение мышечной массы и исход лечения у пациентов с метастатическим колоректальным раком во время проведения химиотерапии первой линии. В исследование были включены больные, получавшие химиотерапию первой линии ($n=107$), которые случайным образом были распределены на 2 группы: пациенты, находившиеся под наблюдением диетолога, и пациенты, не имевшие таких консультаций. Рекомендации диетолога были направлены на обеспечение нутриентами согласно клиническим рекомендациям при помощи сипинга или ЭП, если это было показано. Кроме того, рекомендовалась физическая активность. Оценка по результатам КТ-обследования проводилась до начала лечения, затем после 9 нед химиотерапии по схеме CAPOX/капецитабин или 12 нед по схеме FOLFOX. Первичной конечной точкой была доля пациентов с клинически значимым уменьшением площади скелетных мышц на $6,0 \text{ см}^2$, измеренным с помощью КТ. Вторичные конечные точки включали массу тела, качество жизни, токсичность лечения, отсутствие прогрессирования заболевания, а также общую и безрецидивную выживаемость. Было обнаружено, что на втором

этапе обследования среднее изменение площади скелетных мышц между группами не различалось ($2,5 \pm 9,5 \text{ см}^2$; $p=0,891$), как и число пациентов с клинически значимым уменьшением площади скелетных мышц на $6,0 \text{ см}^2$ (30% в группе исследования и 31% в группе контроля; $p=0,467$). Тем не менее в исследуемой группе достоверно увеличились масса тела ($p=0,045$), выживаемость без прогрессирования ($p=0,039$) и общая выживаемость ($p=0,046$). Таким образом, нутриционное обеспечение, соответствовавшее клиническим рекомендациям, у пациентов, получавших химиотерапию первой линии по поводу метастатического колоректального рака, не влияло на изменение мышечной массы. Однако адекватное поступление нутриентов способствовало прибавлению массы тела и увеличило как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость у обследованных больных.

Интересно, что большинство пациентов готовы корректировать свою диету и включать в ежедневный рацион питательные смеси для увеличения его калорийности и питательной ценности. По нашим данным, 80% больных придерживаются такого мнения. Недостаточное информирование приводит к тому, что основная масса больных (около 74% анкетированных) не соблюдает специальных диет, и лишь небольшое число пациентов (7,5%) дополнительно принимает стандартные питательные смеси. Например, из опрошенных нами 80 больных только 1 пациент ежедневно использовал сипинг [15]. Схожие результаты получены и другими авторами [16].

Дополнительная нутритивная поддержка, проводимая на фоне нехирургического лечения, достоверно улучшает его результаты [14, 17–19]. Так, T. Li и соавт. [20] показали, что ЭП, проводимое на фоне химиолучевой терапии рака пищевода, способствует улучшению общей выживаемости больных. В проспективное рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование было включено 158 больных неоперабельным раком пищевода, проходивших химиолучевую терапию, из них 106 пациентов дополнительно получали ЭП (группа ЭП), остальные находились на обычной диете (контрольная группа, КГ). Обнаружено, что на фоне химиолучевой терапии в группе ЭП потери массы тела составили $0,72 \pm 3,27 \text{ кг}$, в КГ — $2,10 \pm 2,89 \text{ кг}$ ($p < 0,001$). В группе ЭП в сравнении с КГ концентрация альбумина снизилась в меньшей степени ($2,66 \pm 5,05$ против $4,75 \pm 4,94 \text{ г/л}$; $p < 0,001$), как и концентрация гемоглобина ($10,29 \pm 15,78$ против $18,48 \pm 14,66 \text{ г/л}$; $p < 0,001$). Лейкопения 3–4-й степени в КГ развивалась в 1,5 раза чаще, чем в группе ЭП (33,3 против 20,0%; $p=0,011$), также в группе ЭП наблюдались более высокие (на 30% выше, чем в КГ) показатели завершения химиолучевой терапии (92,5 против 67,3%; $p=0,001$). Частота инфекционных осложнений в группе ЭП была в 1,5 раза ниже, чем в КГ (18,8 против 31,7%; $p=0,021$). Кроме того, лучший ответ опухоли на химиолучевую терапию был зафиксирован также в основной группе (81,1 против 67,3%; $p=0,004$). Показатели выживаемости через 1 и 2 года в группе ЭП были

значительно выше (89,6 и 75,4% соответственно), чем в КГ (78,5 и 57,9% соответственно). Таким образом, ЭП показало свою эффективность у пациентов, страдающих раком пищевода, получивших химиолучевую терапию, за счёт улучшения нутритивного статуса, переносимости лечения и отдалённых результатов [20].

По-прежнему дискуссионным остаётся вопрос назначения парентерального питания (ПП) во время проведения лекарственной противоопухолевой терапии. Однако в перерывах между курсами химиотерапии дополнительное ПП не противопоказано и позволяет восполнить недостаток энергетических и пластических субстратов. В случае, если калорийность рациона в совокупности с дополнительным ЭП составляет менее 60% от расчётной, показано назначение дополнительного ПП, калорийность которого составляет недостающие 40%. Наилучшим выбором в этой ситуации будет сбалансированная система «три в одном», в состав которой входят аминокислоты, глюкоза и жировые эмульсии [13].

Значение жирных кислот — основного компонента жировой эмульсии — для метаболизма переоценить невозможно. Жирные кислоты являются предшественниками гормонов, оказывают влияние на механизмы клеточной сигнализации и могут регулировать экспрессию генов, действуя в качестве лигандов ядерных рецепторов. Они служат одним из основных источников энергии, обеспечивают транспорт жирорастворимых витаминов. Помимо этого, они являются ключевыми детерминантами структурной целостности клеточных мембран. Структура жирных кислот, особенно длина цепи и степень ненасыщенности, имеет решающее значение для взаимодействия липидов с иммунными клетками и осуществляется посредством различных биологических механизмов, связанных со структурой и функцией клеточной мембраны. Показано, что жирные кислоты влияют на текучесть мембран лимфоцитов структурно-зависимым образом, что обусловлено структурой жирных кислот. Среднепечечные триглицериды повышают текучесть клеточных мембран нейтрофилов. Внутри клеточной мембраны существуют микродомены двойного слоя фосфолипидов — так называемые липидные рафты с уникальным липидным окружением, которое облегчает межклеточную передачу сигналов. Многие рецепторы и сигнальные белки локализованы в таких рафтах. Показано, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, вытесняя ацилированные белки из рафтов, могут менять функцию клетки [21].

Арахидоновая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты являются источниками биологически активных липидных медиаторов [22], из них наиболее известны эйкозаноиды: простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. Известно, что арахидоновая кислота (омега-6 жирные кислоты) является предшественником провоспалительных тромбоксанов 2-й серии, провоспалительных лейкотриенов 4-й серии и простагландинов 4-й серии, обладающих свойством бронхоконстрикции. Из эйкозапентаеновой кислоты, напротив, синтезируются противовоспалительные

тромбоксаны 3-й серии, лейкотриены 5-й серии и простагландины 3-й серии, имеющие бронхорелаксирующий эффект. Функциональное значение этого процесса заключается в противовоспалительном действии, оказываемом продуктами метаболизма эйкозапентаеновой кислоты. Повышенное содержание эйкозапентаеновой кислоты в диете или растворе ПП приводит к частичному замещению арахидоновой кислоты в фосфолипидах клеточных мембран эйкозапентаеновой кислотой, что снижает продукцию провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты и увеличивает синтез противовоспалительных эйкозаноидов из эйкозапентаеновой кислоты (рисунок). Таким образом, учитывая биологическую ценность жирных кислот, исключение их из пищевого рациона или искусственного питания недопустимо.

Согласно рекомендациям ESPEN, больным с распространённым или метастатическим процессом и риском потери массы тела, риском развития или уже имеющейся недостаточностью питания, рекомендуется дополнительное назначение омега-3 жирных кислот или рыбьего жира для стабилизации или улучшения аппетита, рациона питания, тощей и общей массы тела. Нутритивная поддержка, обогащённая омега-3 жирными кислотами, положительно влияет на питательный и функциональный статус больных. Так, R. Fietkau и соавт. [23] в ходе контролируемого рандомизированного проспективного двойного слепого многоцентрового исследования, в которое было включено 111 больных опухолями головы и шеи и раком пищевода, получавших химиолучевую терапию, изучали влияние ЭП, обогащённого омега-3 жирными кислотами, на состояние питания и функционирования. Часть обследованных находилась на стандартном питании, другая часть больных через гастростому дополнительно получали питание,

Эйкозаноиды

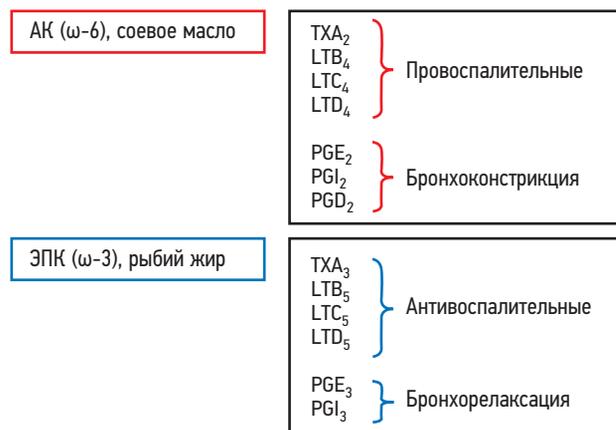


Рис. Синтез эйкозаноидов из жирных кислот.

Примечание. АК — арахидоновая кислота; ЭПК — эйкозапентаеновая кислота.

Fig. Synthesis of eicosanoids from fatty acids.

Note: AK — arachidonic acid; ЭПК — eicosapentaenoic acid.

обогащённое омега-3 жирными кислотами. Первичной конечной точкой было измеренное с помощью биоимпедансометрии изменение тощей массы тела по окончании химиолучевой терапии (на 7-й и 14-й нед) по сравнению с исходным значением. Вторичными конечными точками были дополнительные параметры состава тела, антропометрические показатели, измерение силы кисти (кистевая динамометрия), оценка качества жизни (опросник QLQ-C30 Европейской организации по исследованию и лечению рака, EORTC), оценка общего состояния онкологического больного (шкала ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group). Обнаружено, что основная конечная точка исследования — увеличение тощей массы тела — достигла пограничной статистической значимости. После химиолучевой терапии пациенты, получавшие дополнительное питание с омега-3 жирными кислотами, потеряли только $0,82 \pm 0,64$ кг тощей массы тела по сравнению с $2,82 \pm 0,77$ кг у пациентов, находившихся на стандартном питании ($p=0,055$). Масса тела и безжировая масса тела имели тенденцию к улучшению, но различия были недостоверными. Субъективные параметры, в частности оценка по шкалам Kondrup ($p=0,0165$) и SGA ($p=0,0065$), значительно улучшились в исследуемой группе по сравнению с контрольной. Сила хвата кисти, оценка по шкале ECOG, а также оценка качества жизни по окончании химиолучевой терапии были выше в экспериментальной группе. Таким образом, исследователи делают вывод, что применение специализированного ЭП с высоким содержанием омега-3 жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот) значительно улучшает показатели питательного статуса и положительно влияет на функциональное состояние больных опухолями головы и шеи [23].

Подобная тенденция прослеживается в исследовании K. Sánchez-Lara и соавт. [24]. Авторы оценивали влияние дополнительного питания, содержавшего эйкозапентаеновую кислоту, на нутритивный статус и клинический исход у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого. Все пациенты получали лечение паклитаксолом и цисплатином/карбоплатином. Исходно и после первого и второго циклов химиотерапии оценивались масса тела, состав тела, рацион питания, параметры воспаления и качество жизни. В рандомизированное исследование было включено 92 пациента, половина из которых (группа ЭП) получали эйкозапентаеновую кислоту (2,2 г/сут). Обнаружено, что в контрольной группе в течение двух циклов лечения калорийность рациона и обеспеченность белком при помощи естественного рациона прогрессивно снижались ($p=0,08$ и $p=0,04$ соответственно), в то время как в экспериментальной группе эти показатели (с учётом ЭП с омега-3 жирными кислотами) росли. Кроме того, пациенты из группы исследования прибавили $1,6 \pm 5,0$ кг мышечной массы по сравнению с потерей $2,0 \pm 6$ кг в контрольной группе ($p=0,01$). В группе ЭП отмечено достоверное снижение концентрации С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа ($-1,31$ мг/дл; $p=0,02$, и $-11,1$ пг/мл; $p=0,05$, соответственно), в то время

как в контрольной группе эти показатели не менялись ($+0,19$ мг/дл; $p=0,305$, и $+0,16$ пг/мл; $p=0,93$ соответственно). При анализе качества жизни выяснилось, что в группе ЭП уменьшились проявления усталости, анорексии и полинейропатии ($p \leq 0,05$). Авторы делают вывод, что введение ЭП с высоким содержанием эйкозапентаеновой кислоты улучшает состояние питания (в том числе увеличивает мышечную массу), способствует самостоятельному увеличению большими количества белка и энергии в естественном рационе, а также снижает утомляемость, анорексию и тяжесть полинейропатии у пациентов, страдающих немелкоклеточным раком лёгкого, проходящих химиотерапию [24].

По-прежнему не утихают споры о возможности и необходимости назначения глутамин при проведении лекарственного лечения. Глутамин относится к группе условно незаменимых аминокислот. Количество его значительно снижается в условиях катаболического стресса (в послеоперационном периоде, при травме или сепсисе), когда потребление глутамин почками, желудочно-кишечным трактом и иммунной системой резко возрастает. Клетки слизистой оболочки кишечника особенно зависят от глутамин и быстро подвергаются некрозу после истощения его запасов. Циркулирующий глутамин является наиболее распространённой аминокислотой, на долю которой приходится более 20% пула свободных аминокислот в крови и 40% в мышцах. Эта аминокислота образуется из пищи и ассимилируется в тонкой кишке, эндотелий которой поглощает до 30% такого глутамин. Его уровень в кровотоке поддерживается на довольно постоянном уровне предположительно благодаря синтезу *de novo* и высвобождению из скелетных мышц, лёгких и жировой ткани. В быстроделящихся клетках, таких как лимфоциты и энтероциты тонкого кишечника, глутамин активно поглощается и используется как для выработки энергии, так и в качестве источника углерода и азота для синтетических процессов. Таким образом, он играет важную роль в защите от инфекций и помогает слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта служить барьером для бактериальной транслокации в кишке [25].

Потребность в глутамин значительно возрастает при ускорении катаболических процессов, в том числе при развитии универсального метаболического ответа на острое повреждение. В частности, после проведения химиотерапии потребность в глутамин достигает 20–40 г/сут. Однако в условиях голодания при развитии мукозитов основным источником глутамин становится мышечная ткань, объём которой на фоне саркопении снижен. Поэтому дополнительное назначение перорального или парентерального глутамин является необходимым [25]. Ещё в 2003 г. N. Piccirillo и соавт. [26] изучали способность глутамин стимулировать репродукцию клеток желудочно-кишечного тракта у 58 больных, получивших высокодозную химиотерапию и перенёсших аутологичную трансплантацию стволовых клеток. Все больные получали полное ПП в течение 14 дней, 12 больных дополнительно получали 20 г глутамин в сутки, 10 пациентов — 13,5 г, 26 человек глутамин

не получали. Отмечено, что в группах, получавших глутамин, скорость восстановления лейкоцитов была выше, тяжесть мукозита менее выражена, а его продолжительность короче, чем у больных, не получавших глутамин [26].

Последовавшие затем работы показали положительное влияние глутамина на профилактику и лечение мукозитов. В 2014 г. Международным обществом специалистов поддерживающей терапии в онкологии и Международным обществом онкологии полости рта (MASCC/ISOO) было опубликовано клиническое руководство, основанное на доказательных исследованиях [27]: так, пациентам, получающим химиолучевую терапию по поводу опухолей головы и шеи, для профилактики мукозита показано использование перорального глутамина, которым необходимо полоскать полость рта или глотать этот раствор. Эти рекомендации были основаны на доказательствах II уровня, полученных в результате нескольких рандомизированных контролируемых исследований. Согласно представленным данным, использование перорального глутамина позволяет значительно снизить тяжесть и продолжительность орального мукозита, а также уменьшить интенсивность связанного с ним болевого синдрома [28–30]. Подтверждением этому служат данные метаанализа, опубликованные Т. Peng и соавт. [31] в 2021 г. Представленный метаанализ преследовал цель оценить эффективность глутамина для профилактики или лечения умеренного или тяжёлого орального мукозита, вызванного химиотерапией или облучением у онкологических больных. Анализ 16 рандомизированных исследований позволил авторам сделать вывод, что применение перорального глутамина значительно снижает частоту стоматита тяжёлой степени при проведении химиотерапии и облучения [31]. Таким образом, применение глутамина у онкологических больных для профилактики и купирования тяжёлых осложнений, развившихся на фоне системного лечения, оправдано.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПИТАТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Питательная поддержка является важной частью сопроводительной терапии в онкологии. Показанием к её проведению служит недостаточное пероральное естественное питание (потребление энергии <60% от расчётной потребности в течение >1–2 нед). Предпочтение при выборе метода дополнительного питания отдаётся физиологическому ЭП, которое начинается с попытки организовать сипинг. При невозможности проведения перорального питания введение нутриентов осуществляется через зонды или стомы. Целевые значения обеспечения белками равны 1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки. Энергетическая составляющая суточного рациона или ПП равна 25–30 ккал/кг массы тела в сутки (в отсутствии инфекционных осложнений, гипертермии и т.д.). Качественный состав обязательно подразумевает жиры, суточные дозы витаминов и микронутриентов. У истощённых

онкологических больных с инсулинорезистентностью необходимо увеличивать соотношение жиров/углеводов, повышая энергетическую составляющую диеты и снижая гликемическую нагрузку.

При невозможности или неэффективности энтерального метода показано проведение ПП, дополнительного или полного. В этом случае для профилактики рефидинг-синдрома необходимы предварительная нормализация водно-электролитного баланса, назначение тиамин в дозе 200–300 мг/сут и сбалансированной смеси питательных микроэлементов до и во время увеличения калорийности рациона. Рекомендуется контролировать следующие электролиты и при необходимости замещать их пероральным, энтеральным или парентеральным путём: калий (потребность примерно 24 ммоль/кг в день), фосфат (потребность примерно 0,3–0,6 ммоль/кг в день) и магний (требуется примерно 0,2 ммоль/кг в день при внутривенном введении или 0,4 ммоль/кг в день — при пероральном) [13].

При планировании нутритивной поддержки у больных, получающих нехирургическое противоопухолевое лечение, необходимо уменьшение доли омега-6 жирных кислот (соевое масло) и увеличение доли омега-3 жирных кислот до 1,5–2 г/сут (например, внутрь рыбий жир при обычной диете, «Суппортан напиток» в качестве сипинга, «Суппортан» при зондовом ЭП, а при ПП — «СМОФКабивен» или добавление препарата «Омегавен 10%» при проведении стандартного ЭП/ПП) и омега-9 жирных кислот (например, оливковое масло внутрь, а при ПП — «СМОФкабивен») [13]. Принципы инфузионной терапии такие же, как в общей популяции больных.

На фоне адекватной нутритивной поддержки применение глутамина необходимо для уменьшения тяжести мукозита: назначение пероральных форм («Глутамин Плюс» — по 20–30 г/день в 2–3 приёма), при невозможности перорального приёма — зондовое ЭП «Интестамин» (30 г глутамина / 500 мл) или парентеральное введение препарата «Дипептивен 20%» (1,5–2,5 мл/кг в сутки, что эквивалентно 0,3–0,5 г/кг N(2)-L-аланил-L-глутамина) [13]. При мукозитах и в послеоперационном периоде у больных, получавших неoadъювантную химиотерапию, назначается 150–200 мл препарата «Дипептивен 20%».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, своевременность оценки питательного статуса, как и осторожность в отношении развития синдрома анорексии-кахексии, имеет принципиальное значение, поскольку позволяет не допустить её прогрессии и перехода в рефрактерную стадию. Своевременно начатая питательная поддержка должна проводиться параллельно с противоопухолевым лекарственным лечением и способствует улучшению его результатов. Такой современный подход поможет улучшить переносимость противоопухолевой терапии и увеличить выживаемость больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации проведены при поддержке компании «Фрезениус Каби».

Конфликт интересов. О.А. Обухова — гонорар спикера компании «Фрезениус Каби». И.А. Курмуков, А.А. Рык декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.А. Обухова — идея, разработка концепции и организация поисково-аналитической работы, анализ и обзор литературных данных, написание текста и редактирование статьи; И.А. Курмуков — разработка концепции, анализ

и обзор литературных данных, написание текста и редактирование статьи; А.А. Рык — написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by the Fresenius Kabi.

Competing interests. O.A. Obukhova — Fresenius Kabi speaker's fee. I.A. Kurmukov, A.A. Ryk declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. O.A. Obukhova — idea, development of the concept and organization of the study, analysis and review of the literature, writing the text and editing the article; I.A. Kurmukov — concept development, literature analysis and review, text writing and article editing; A.A. Ryk — writing the text and editing the article. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Molfino A., Gioia G., Fanelli R.F., Laviano A. Contribution of neuroinflammation to the pathogenesis of cancer cachexia // *Mediators Inflamm.* 2015. Vol. 2015. P. 801685. doi: 10.1155/2015/801685
- Ni J., Zhang L. Cancer cachexia: definition, staging, and emerging treatments // *Cancer Manag Res.* 2020. Vol. 12. P. 5597–5605. doi: 10.2147/CMAR.S261585
- Cederholm T., Jensen G., Correia M.I., et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition — A consensus report from the global clinical nutrition community // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019. Vol. 10, N 1. P. 207–217. doi: 10.1002/jcsm.12383
- Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.П. Диагностика и лечение железодефицитной анемии в онкологии // *Онкогинекология.* 2014. № 2. С. 67–76.
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // *Age Ageing.* 2010. Vol. 39, N 4. P. 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Writing group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age Ageing.* 2019. Vol. 48, N 4. P. 601. doi: 10.1093/ageing/afz046
- Обухова О.А., Багрова С.Г., Бесова Н.С., и др. Оценка нутритивного статуса пациентов с неоперабельным раком желудка на момент начала противоопухолевого лечения. Предварительные результаты проспективного наблюдательного исследования // *Трудный пациент.* 2018. Т. 16, № 6. С. 6–11.
- Shachar S.S., Deal A.M., Weinberg M., et al. Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy // *Clin Cancer Res.* 2017. Vol. 23, N 3. P. 658–665. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0940
- Sealy M.J., Dechaphunkul T., van der Schans C.P., et al. Low muscle mass is associated with early termination of chemotherapy related to toxicity in patients with head and neck cancer // *Clin Nutr.* 2020. Vol. 39, N 2. P. 501–509. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.029
- Langius J.A., Bakker S., Rietveld D.H., et al. Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients

with head and neck cancer receiving radiotherapy // *Br J Cancer.* 2013. Vol. 109, N 5. P. 1093–1099. doi: 10.1038/bjc.2013.458

11. Findlay M., White K., Stapleton N., Bauer J. Is sarcopenia a predictor of prognosis for patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer? A meta-analysis // *Clin Nutr.* 2021. Vol. 40, N 4. P. 1711–1718. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.017

12. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO // *Злокачественные опухоли.* 2019. Т. 9, № 3s2. С. 639–647. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-639-647

13. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer // *Clin Nutr.* 2021. Vol. 40, N 5. P. 2898–2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005

14. Van der Werf A., Langius J.A., Beeker A., et al. The effect of nutritional counseling on muscle mass and treatment outcome in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial // *Clin Nutr.* 2020. Vol. 39, N 10. P. 3005–3013. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.009

15. Обухова О.А., Снеговой А.В., Курмуков И.А., и др. Состояние питательного статуса онкологических больных перед проведением противоопухолевого лечения: одноцентровое проспективное наблюдательное исследование // *Клиническое питание и метаболизм.* 2020. Т. 1, № 4. С. 178–189. doi: 10.17816/clinutr64707

16. Хороненко В.Э., Сергиенко А.Д., Мандрыка Е.А., и др. Оценка нутритивного статуса у онкологических больных // *Трудный пациент.* 2018. Т. 16, № 5. С. 22–26.

17. Sánchez-Lara K., Turcott J.G., Juárez-Hernández E., et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial // *Clin Nutr.* 2014. Vol. 33, N 6. P. 1017–1023. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.006

18. Dechaphunkul T., Arundon T., Raungkhajon P., et al. Benefits of immunonutrition in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation: a phase II randomized, double-blind study // *Clin Nutr.* 2022. Vol. 41, N 2. P. 433–440. doi: 10.1016/j.clnu.2021.12.035

19. Обухова О.А., Багрова С.Г., Бесова Н.С., и др. Влияние дополнительного энтерального питания с высоким содержанием

белка и ω-3 жирных кислот на пищевой статус и функциональное состояние при проведении химиотерапии у больных раком желудка // *Вопросы питания*. 2018. Т. 87, № 55. С. 106–107. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10200

20. Li T., Lv J., Zhu G., et al. Enteral nutrition to improve nutritional status, treatment tolerance, and outcomes in patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy (CCRT): results of a prospective, randomized, controlled, multicenter trial (NCT 02399306) // *J Clin Oncol*. 2017. Vol. 35, N 15 (Suppl.). P. 4033–4033. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_SUPPL.4033

21. Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н. Раннее программирование заболеваний человека и использование нутрицевтиков с профилактической целью: фокус на рыбий жир. Обзор литературы. Часть 2 // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019. Т. 18, № 5. С. 12–25. doi: 10.22263/2312-4156.2019.5.12

22. Kreyman K.G., Heyland D.K., de Heer G., Elke G. Intravenous fish oil in critically ill and surgical patients — historical remarks and critical appraisal // *Clin Nutr*. 2018. Vol. 37, N 3. P. 1075–1081. doi: 10.1016/j.clnu.2017.07.006

23. Fietkau R., Lewitzki V., Kuhn T., et al. A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial // *Cancer*. 2013. Vol. 119, N 18. P. 3343–3353. doi: 10.1002/cncr.28197

24. Sánchez-Lara K., Turcott J.G., Juárez-Hernández E., et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial // *Clin Nutr*. 2014. Vol. 33, N 6. P. 1017–1023. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.006

25. Anderson P.M., Lalla R.V. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 6. P. 1675. doi: 10.3390/nu12061675

26. Piccirillo N., De Matteis S., Laurenti L., et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis // *Haematologica*. 2003. Vol. 88, N 2. P. 192–200.

27. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A., et al. Mucositis guidelines leadership group of the multinational association of supportive care in cancer and international society of oral oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy // *Cancer*. 2014. Vol. 120, N 10. P. 1453–1461. doi: 10.1002/cncr.28592

28. Chattopadhyay S., Saha A., Azam M. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: a prospective randomized study // *South Asian J Cancer*. 2014. Vol. 3, N 1. P. 8–12. doi: 10.4103/2278-330X.126501

29. Tsujimoto T., Yamamoto Y., Wasa M., et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Oncol Rep*. 2015. Vol. 33, N 1. P. 33–39. doi: 10.3892/or.2014.3564

30. Peterson D.E., Jones J.B., Petit R.G. Randomized, placebo-controlled trial of saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy // *Cancer*. 2007. Vol. 109, N 2. P. 322–331. doi: 10.1002/cncr.22384

31. Peng T., Lin H., Yang L., Wu T. Effectiveness of glutamine in the management of oral mucositis in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Support Care Cancer*. 2021. Vol. 29, N 8. P. 4885–4892. doi: 10.1007/s00520-021-06060-9

REFERENCES

1. Molino A, Gioia G, Fanelli RF, Laviano A. Contribution of neuroinflammation to the pathogenesis of cancer cachexia. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:801685. doi: 10.1155/2015/801685

2. Ni J, Zhang L. Cancer cachexia: definition, staging, and emerging treatments. *Cancer Manag Res*. 2020;12:5597–5605. doi: 10.2147/CMAR.S261585

3. Cederholm T, Jensen G, Correia MI, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition — A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10(1):207–217. doi: 10.1002/jcsm.12383

4. Obukhova OA, Kurmukov IA, Kashiya SR. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in oncology. *Oncogynecology*. 2014;(2):67–76. (In Russ).

5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034

6. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046

7. Obukhova OA, Bagrova SG, Besova NS, et al. Evaluation of the nutritional status of patients with inoperable gastric cancer at the time of initiation of anticancer treatment. Preliminary results of a prospective observational study. *Difficult Patient*. 2018;16(6):6–11. (In Russ).

8. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, et al. Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2017;23(3):658–665. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0940

9. Sealy MJ, Dechaphunkul T, van der Schans CP, et al. Low muscle mass is associated with early termination of chemotherapy related to toxicity in patients with head and neck cancer. *Clin Nutr*. 2020;39(2):501–509. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.029

10. Langius JA, Bakker S, Rietveld DH, et al. Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Br J Cancer*. 2013;109(5):1093–1099. doi: 10.1038/bjc.2013.458

11. Findlay M, White K, Stapleton N, Bauer J. Is sarcopenia a predictor of prognosis for patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer? A meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1711–1718. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.017

12. Sytov AV, Leiderman IN, Lomidze SV, et al. Practical recommendations on nutritional support for cancer patients. Practical recommendations of RUSSCO. *Malignant Tumors*. 2019;9(3s2): 639–647. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-639-647

13. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5): 2898–2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005

14. Van der Werf A, Langius JA, Beeker A, et al. The effect of nutritional counseling on muscle mass and treatment outcome in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy:

A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2020;39(10):3005–3013. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.009

15. Obukhova OA, Snegovoy AV, Kurmukov IA, et al. The nutritional status of oncological patient prior to antitumor treatment: single-center prospective observational study. *Clinical Nutrition Metabolism.* 2020;1(4):178–189. (In Russ). doi: 10.17816/clinutr64707

16. Khoronenko V, Sergienko AD, Mandryka EA, et al. Assessment of nutritional status in cancer patients. *Difficult Patient.* 2018;16(5):22–26. (In Russ).

17. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. *Clin Nutr.* 2014;33(6):1017–1023. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.006

18. Dechaphunkul T, Arundon T, Raungkhajon P, et al. Benefits of immunonutrition in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation: a phase II randomized, double-blind study. *Clin Nutr.* 2022;41(2):433–440. doi: 10.1016/j.clnu.2021.12.035

19. Obukhova OA, Bagrova SG, Besova NS, et al. The influence of additional enteral nutrition with a high content of protein and ω -3 fatty acids on the nutritional status and functional state during chemotherapy in patients with gastric cancer. *Nutrition Issues.* 2018;87(S5):106–107. (In Russ). doi: 10.24411/0042-8833-2018-10200

20. Li T, Lv J, Zhu G, et al. Enteral nutrition to improve nutritional status, treatment tolerance, and outcomes in patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy (CCRT): results of a prospective, randomized, controlled, multicenter trial (NCT 02399306). *J Clin Oncol.* 2017;35(15 Suppl.):4033–4033. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_SUPPL.4033

21. Belyaeva LE, Pavlyukevich AN. Early programming of human diseases and preventive use of nutraceuticals: focus on fish oils. Literature review. Part 2. *Bulletin of Vitebsk State Medical University.* 2019;18(5):12–25. doi: 10.22263/2312-4156.2019.5.12

22. Kreymann KG, Heyland DK, de Heer G, Elke G. Intravenous fish oil in critically ill and surgical patients — historical remarks and critical appraisal. *Clin Nutr.* 2018;37(3):1075–1081. doi: 10.1016/j.clnu.2017.07.006

23. Fietkau R, Lewitzki V, Kuhnt T, et al. A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional

performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *Cancer.* 2013;119(18):3343–3353. doi: 10.1002/cncr.28197

24. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. *Clin Nutr.* 2014;33(6):1017–1023. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.006

25. Anderson PM, Lalla RV. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients.* 2020;12(6):1675. doi: 10.3390/nu12061675

26. Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica.* 2003;88(2):192–200.

27. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. Mucositis guidelines leadership group of the multinational association of supportive care in cancer and international society of oral oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–1461. doi: 10.1002/cncr.28592

28. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: a prospective randomized study. *South Asian J Cancer.* 2014;3(1):8–12. doi: 10.4103/2278-330X.126501

29. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol Rep.* 2015;33(1):33–39. doi: 10.3892/or.2014.3564

30. Peterson DE, Jones JB, Petit RG. Randomized, placebo-controlled trial of saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer.* 2007;109(2):322–331. doi: 10.1002/cncr.22384

31. Peng T, Lin H, Yang L, Wu T. Effectiveness of glutamine in the management of oral mucositis in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2021;29(8):4885–4892. doi: 10.1007/s00520-021-06060-9

ОБ АВТОРАХ

* **Обухова Ольга Аркадьевна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>;
eLibrary SPIN: 6876-7701; e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Курмуков Илдар Анварович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>;
eLibrary SPIN: 3692-5202; e-mail: kurmukovia@gmail.com

Рык Алла Александровна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3968-3713>;
eLibrary SPIN: 3984-7800; e-mail: alla-ryk@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Olga A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>;
eLibrary SPIN: 6876-7701; e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Idar A. Kurmukov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>;
eLibrary SPIN: 3692-5202; e-mail: kurmukovia@gmail.com

Alla A. Ryk, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3968-3713>;
eLibrary SPIN: 3984-7800; e-mail: alla-ryk@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author