



ФНКЦ РР

ISSN 2658-4433 (Print)  
ISSN 2782-2974 (Online)

FEDERAL RESEARCH AND CLINICAL CENTER  
OF INTENSIVE CARE MEDICINE AND REHABILITOLOGY



- R - S - P - E - N -

# Клиническое питание и метаболизм

Том 3 · Выпуск 1

# Clinical nutrition and metabolism

Volume 3 · Issue 1

2022



ECO • VECTOR

<https://journals.eco-vector.com/2658-4433>

## УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»
- ООО «Эко-Вектор»  
Свидетельство о регистрации СМИ  
ПИ № ФС 77 - 74099 от 19.10.2018.

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,  
помещение 1Н  
E-mail: info@eco-vector.com  
WEB: https://eco-vector.com

## РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (495) 308 83 89  
E-mail: adv@eco-vector.com

## РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Елена Андреевна Филиппова  
E-mail: cnm@eco-vector.com  
Тел.: +7 (965) 012 70 72  
Адрес: 107031, г. Москва,  
ул. Петровка, д. 25, стр. 2

## ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию  
через интернет:

- www.journals.eco-vector.com
- www.akc.ru
- www.pressa-rf.ru

## OPEN ACCESS

В электронном виде журнал  
распространяется бесплатно —  
в режиме немедленного  
открытого доступа

## ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

## ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».  
Литературные редакторы: *М.Н. Шошина,*  
*Я.А. Шаповалова*  
Корректор: *Я.А. Шаповалова*  
Верстка: *Е.А. Труханова*

Сдано в набор 06.06.2022.  
Подписано в печать 01.06.2022.  
Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Отпечатано в ООО «Типография Фурсова»  
196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 69.  
Тел.: +7 (812) 646 33 77



© ООО «Эко-Вектор», 2022

ISSN 2658-4433 (Print)  
ISSN 2782-2974 (Online)

# Клиническое питание и метаболизм

Том 3 | Выпуск 1 | 2022

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается под эгидой Национальной ассоциации  
организаций клинического питания и метаболизма

## Главный редактор

**Свиридов Сергей Викторович**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-9976-8903

## Заместители главного редактора

**Гречко Андрей Вячеславович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-3318-796X

**Тутельян Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-4164-8992

**Никитюк Дмитрий Борисович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-4968-4517

**Шестопалов Александр Ефимович**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-5278-7058

## Ответственный секретарь

**Крылов Кирилл Юрьевич**, д.м.н., доцент (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-1807-7546

## Редакционная коллегия

**Петрова М.В.**, д.м.н., доцент (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-4272-0957

**Ерпулева Ю.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-8018-3366

**Обухова О.А.**, к.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-0197-7721

**Пасечник И.Н.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-8121-4160

**Сабиров Д.М.**, д.м.н., профессор (Ташкент, Узбекистан)  
ORCID: 0000-0002-0460-5440

**Стародубова А.В.**, д.м.н., доцент (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-9262-9233

**Цветков Д.С.**, к.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1905-8627

**Любошевский П.А.**, д.м.н., доцент (Ярославль, Россия)  
ORCID: 0000-0002-7460-9519

## Редакционный совет

**Александрович Ю.С.**, д.м.н., профессор  
(Санкт-Петербург, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2131-4813

**Ачкасов Е.Е.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-9964-5199

**Бутров А.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-4462-1530

**Губайдуллин Р.Р.**, д.м.н., доцент (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1582-4152

**Кузовлев А.Н.**, д.м.н., доцент (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-5930-0118

**Лекманов А.У.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-0798-1625

**Лейдерман И.Н.**, д.м.н., профессор  
(Санкт-Петербург, Россия)  
ORCID: 0000-0001-8519-7145

**Луфт В.М.**, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
ORCID: 0000-0001-5996-825X

**Невзорова Д.В.**, к.м.н., доцент (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-8821-2195

**Никитин И.Г.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1699-0881

**Попова Т.С.**, д.б.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-2693-0823

**Погожева А.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-3983-0522

**Рык А.А.**, к.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-3968-3713

**Савин И.А.**, д.м.н., доцент (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-2594-5441

**Чубарова А.И.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-8831-6242

**Шарафетдинов А.С.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-6061-0095

**Хорошилов И.Е.**, д.м.н., профессор  
(Санкт-Петербург, Россия)  
ORCID: 0000-0002-4126-0947

**Singer Pierre**, профессор (Тель-Авив, Израиль)  
ORCID: 0000-0003-0779-9321

**Klek Stanislaw**, профессор (Краков, Польша)  
ORCID: 0000-0002-7887-3464

**Meier Remy**, профессор (Бундесдорф, Швейцария)  
ORCID: 0000-0002-9714-8700

**Pichard Claude**, профессор (Женева, Швейцария)  
ORCID: 0000-0003-4978-6385

**Sobotka Lubos**, профессор (Прага, Чехия)  
ORCID: 0000-0002-0372-5790

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/2658-4433/>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



## FOUNDERS

- Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation
- Eco-Vector

## PUBLISHER

### Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H,  
Aptekarsky pereulok, 191186,  
Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>

## ADVERTISE

### Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89  
E-mail: [adv@eco-vector.com](mailto:adv@eco-vector.com)

## EDITORIAL

### Executive editor

Elena A. Philippova  
E-mail: [cnm@eco-vector.com](mailto:cnm@eco-vector.com)  
Phone: +7 (965) 012 70 72  
Address: 25 bld 2, Petrovka street,  
Moscow, 107031, Russian Federation

## SUBSCRIPTION

For print version:  
[www.journals.eco-vector.com](http://www.journals.eco-vector.com)

## PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

## OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory  
for all published articles

## INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

## TYPESET

complete in Eco-Vector  
Copyeditors: *M.N. Shoshina,*  
*Ya.A. Shapovalova*  
Proofreader: *Ya.A. Shapovalova*  
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*

ISSN 2658-4433 (Print)

ISSN 2782-2974 (Online)

# Clinical nutrition and metabolism

Volume 3 | Issue 1 | 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Published under the supervision of National Association  
Organizations of Clinical Nutrition and Metabolism (RSPEN)

## EDITOR-IN-CHIEF

**Sergey V. Sviridov**, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-9976-8903

## DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

**Andrey V. Grechko**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-3318-796X

**Victor A. Tutelyan**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Academition of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-4164-8992

**Dmitriy B. Nikityuk**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-4968-4517

**Alexander E. Shestopalov**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-5278-7058

## RESPONSIBLE SECRETARY

**Kirill Y. Krylov**, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-1807-7546

## EDITORIAL BOARD

**M.V. Petrova**, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-4272-0957

**Y.V. Erpuleva**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-8018-3366

**P.A. Lyuboshevskii**, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.) (Yaroslavl, Russia)  
ORCID: 0000-0002-7460-9519

**O.A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-0197-7721

**I.N. Pasechnik**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-8121-4160

**D.M. Sabirov**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Tashkent, Uzbekistan)  
ORCID: 0000-0002-0460-5440

**A.V. Starodubova**, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-9262-9233

**D.S. Tsvetkov**, MD, Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1905-8627

## EDITORIAL COUNCIL

**E.Y. Achkasov**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-9964-5199

**Y.S. Aleksandrovich**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2131-4813

**A.V. Butrov**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-4462-1530

**A.I. Chubarova**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-8831-6242

**R.R. Gubaydullin**, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1582-4152

**S. Klek**, MD, PhD, Professor (Krakow, Poland)  
ORCID: 0000-0002-7887-3464

**I.E. Khoroshilov**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)  
ORCID: 0000-0002-4126-0947

**A.N. Kuzovlev**, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-5930-0118

**A.U. Lekmanov**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-0798-1625

**I.N. Leyderman**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)  
ORCID: 0000-0001-8519-7145

**V.M. Luft**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)  
ORCID: 0000-0001-5996-825X

**R. Meier**, MD, PhD, Professor (Bubendorf, Switzerland)  
ORCID: 0000-0002-9714-8700

**D.V. Nevzorova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-8821-2195

**I.G. Nikitin**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1699-0881

**C. Pichard**, MD, PhD, Professor (Geneva, Switzerland)  
ORCID: 0000-0003-4978-6385

**A.V. Pogozeva**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-3983-0522

**T.S. Popova**, Professor, Dr. Sci. (Biol.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-2693-0823

**A.A. Ryk**, MD, Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-3968-3713

**I.A. Savin**, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-2594-5441

**P. Singer**, MD, Professor (Tel Aviv, Israel)  
ORCID: 0000-0003-0779-9321

**K.K. Sharafetdinov**, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-6061-0095

**L. Sobotka**, MD, PhD, Professor (Prague, Czech Republic)  
ORCID: 0000-0002-0372-5790

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/2658-4433/>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Н.П. Шень, Е.П. Третьякова*

Результаты клинических испытаний специализированного продукта  
диетического лечебного питания «Нутриген низкожировой» ..... 5

*А.Е. Шестопалов, Ж.В. Гришина, Е.В. Ломазова, А.В. Калинин, В.С. Феценко, А.В. Жолинский*

Влияние специализированных продуктов питания на основе свекольного сока  
на повышение работоспособности спортсменов циклических видов спорта ..... 19

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*П.В. Кононец, О.А. Обухова, А.Д. Сергиенко*

Роль нутритивной поддержки в лечении немелкоклеточного рака лёгкого ..... 28

*А.Е. Шестопалов, А.В. Яковлева, О.Б. Лукьянец, М.В. Петрова*

Метаболические предикторы жизнеугрожающих состояний  
у больных в хроническом критическом состоянии ..... 38

*О.А. Обухова, И.А. Курмуков, А.А. Рык*

Влияние нутритивной поддержки на питательный статус, качество жизни и выживаемость  
у онкологических больных, получающих системное лекарственное противоопухолевое лечение ..... 50

# CONTENTS

---

## ORIGINAL STUDY ARTICLES

*Natalya P. Shen, Elena P. Tretiakova*

Results of clinical trials of a specialized product for enteral nutrition: Nutrigen Low Fat ..... 5

*Aleksandr E. Shestopalov, Zhanna V. Grishina, Elena V. Lomazova, Andrey V. Kalinin, Vladimir S. Feshchenko, Andrey V. Zholinsky*

The effect of beet juice-based foods on the performance of athletes in cyclic sports. .... 19

## REVIEWS

*Pavel V. Kononets, Olga A. Obukhova, Aleksandra D. Sergienko*

The role of nutritional support in non-small-cell lung cancer treatment ..... 28

*Aleksandr E. Shestopalov, Alexandra V. Yakovleva, Oleg B. Lukyanets, Marina V. Petrova*

Metabolic predictors of life-threatening conditions in patients in chronic critical illness ..... 38

*Olga A. Obukhova, Idar A. Kurmukov, Alla A. Ryk*

The effect of nutritional support on nutritional status, quality of life, and survival in cancer patients receiving systemic anticancer therapy ..... 50

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105275>

# Результаты клинических испытаний специализированного продукта диетического лечебного питания «Нутриген низкожировой»

Н.П. Шень<sup>1, 2</sup>, Е.П. Третьякова<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация<sup>2</sup> Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Наследственные нарушения окисления жирных кислот — группа наследственных ферментопатий, обусловленных биаллельными мутациями в генах, кодирующих энзимы каскада митохондриального β-окисления жирных кислот. Недостаточность окисления митохондриальных жирных кислот представляет собой генетически гетерогенную группу заболеваний, вызванных дефектами митохондриального β-окисления жирных кислот. Общей характеристикой всех расстройств митохондриального β-окисления жирных кислот является гипокетотическая гипогликемия, возникающая в результате повышенной зависимости от окисления глюкозы и неспособности синтезировать кетоновые тела из жирных кислот. Клинические проявления заболеваний этой группы крайне вариабельны. Пациенты с дефектом окисления длинноцепочечных жирных кислот подвержены риску развития аномалий сердца и скелетных мышц, включая кардиомиопатию и аритмии, которые могут прогрессировать до ранней смерти, а также риску рабдомиолиза и непереносимости физической нагрузки. Оптимальный состав энтеральной аминокислотной специализированной низкожировой смеси позволяет использовать её у детей с кишечной дисфункцией и метаболическими нарушениями как компонент нутритивной поддержки или единственный источник питания.

**Цели исследования** — изучение клинических данных синдрома кишечной недостаточности у детей в критическом состоянии; оценка роли энтерального питания в профилактике и лечении кишечной дисфункции у больных педиатрических отделений интенсивной терапии в критическом состоянии; клиническое наблюдение за детьми раннего возраста с врождённым нарушением окисления жирных кислот.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 12 детей в возрасте от 3 мес до 7 лет с нарушениями пищеварения. Продолжительность исследования составила 3 нед. В ходе исследования дети получали специализированный низкожировой продукт в соответствии с возрастом и индивидуальными потребностями в питании. На протяжении всего исследования учитывали пищевой статус детей и динамику нарушений пищеварения. Клинические испытания препарата проводили на фоне общепринятого медикаментозного лечения в соответствии с характером заболевания.

**Результаты.** Динамика объективных клинико-лабораторных данных, а также субъективных характеристик больных свидетельствовала об улучшении самочувствия, физического развития и о положительной динамике показателей крови. Специализированный продукт с низким содержанием жира соответствует гигиеническим требованиям к составу и качеству продуктов детского лечебного питания и имеет хорошие органолептические показатели. Следует отметить, что специализированная низкожировая смесь удобна в применении (разведение и дозировка индивидуальны в соответствии с возрастом и клиническим статусом ребёнка), обладает высокой биологической ценностью (содержит легкоусвояемый жир, 84% среднецепочечных триглицеридов и легкоусвояемый молочный белок с содержанием сывротки 60%). Преимуществом продукта является его безглютеновая формула.

**Заключение.** Всё вышесказанное позволяет рекомендовать использование полноценного низкожирового продукта в качестве добавки к диете или единственного источника питания. Продукт может применяться для перорального (потягивания) или зондового питания детей с рождения с острыми хирургическими и терапевтическими заболеваниями, а также орфанными врождёнными пороками, в том числе пороками окисления жирных кислот, при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, интоксикации и гипотрофии.

**Ключевые слова:** дети; орфанные заболевания; кишечная дисфункция; нарушения метаболизма; энтеральное питание; аминокислотная специализированная низкожировая смесь.

## Как цитировать

Шень Н.П., Третьякова Е.П. Результаты клинических испытаний специализированного продукта диетического лечебного питания «Нутриген низкожировой» // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 1. С. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105275>

Рукопись получена: 24.03.2022

Рукопись одобрена: 28.03.2022

Опубликована: 28.03.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105275>

# Results of clinical trials of a specialized product for enteral nutrition: Nutrigen Low Fat

Natalya P. Shen<sup>1, 2</sup>, Elena P. Tretiakova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Hereditary disorders of fatty acid oxidation are a group of fermentopathies caused by biallelic mutations in genes encoding enzymes of the mitochondrial  $\beta$ -oxidation cascade of fatty acids. Mitochondrial fatty acid oxidation deficiency is a genetically heterogeneous group of diseases in humans caused by defects in mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. A common characteristic of all mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders is hypoketotic hypoglycemia, resulting from an increased dependence on glucose oxidation and an inability to synthesize ketone bodies from fatty acids. The clinical manifestations of diseases in this group are highly variable. Patients with a defect in the oxidation of long-chain fatty acids are at risk of developing cardiac and skeletal muscle abnormalities, including cardiomyopathy and arrhythmias, which can progress to early death, as well as rhabdomyolysis and exercise intolerance. The optimal composition of Nutrigen Low Fat enteral mixture allows its use in children with intestinal dysfunction and metabolic disorders as a component of nutritional support or the sole source of nutrition.

**AIMS:** To study the clinical evidence on intestinal insufficiency syndrome in critically ill children, to assess the role of enteral nutrition in intestinal dysfunction prevention and treatment in critically ill patients in the pediatric intensive care unit, and to perform clinical monitoring of young children with inborn errors of fatty acid oxidation.

**MATERIALS AND METHODS:** Twelve children aged 3 months to 7 years with digestive dysfunction took part in the study. The study duration was 3 weeks. During the intervention, children received the product Nutrigen Low Fat in accordance with their age and individual nutritional needs. Throughout the study, the children's nutritional status and the dynamics of digestive dysfunction were taken into account. A clinical trial of the dry complete enteral product Nutrigen Low Fat took place from May to August of 2021. A clinical trial of the product was conducted against a background of generally accepted medical treatment in accordance with the character of the disease. The study design was an observational, longitudinal cohort study.

**RESULTS:** The dynamics of objective clinical and laboratory data, as well as subjective patient characteristics, indicated an improvement in well-being, physical development, and positive dynamics of blood parameters. The product Nutrigen Low Fat meets the hygienic requirements for the composition and quality of pediatric medical nutrition products and has good organoleptic characteristics. It should be noted that Nutrigen Low Fat is convenient to use because it allows individual selection of the dilution and dosage in accordance with the child's age and clinical status, has a high biological value (contains easily absorbed fat, with 84% medium-chain triglycerides, and easily digestible milk protein comprised of 60% whey). The product's gluten-free formula is another advantage.

**CONCLUSIONS:** All of the above allows us to recommend the use of a complete product, Nutrigen Low Fat, as a supplement to the diet or as the sole source of nutrition. It can be used for oral nutrition (sipping) or tube feeding from birth in children with acute surgical and therapeutic diseases, as well as orphan inborn errors, including fatty acid oxidation errors, with maldigestion and malabsorption syndrome, intoxication, and malnutrition.

**Keywords:** children; orphan diseases; intestinal dysfunction; metabolic errors; enteral nutrition; Nutrigen Low Fat.

## To cite this article

Shen NP, Tretiakova EP. Results of clinical trials of a specialized product for enteral nutrition: Nutrigen Low Fat. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(1):5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105275>

Received: 24.03.2022

Accepted: 28.03.2022

Published: 28.03.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы интерес педиатров и широкой общественности к проблеме орфанных заболеваний неуклонно растёт [1–3]. Это связано как с улучшением диагностики (введение в Российской Федерации программ неонатального скрининга на 5 нозологий с 2006 г., а в ряде пилотных регионов — на 20 и более нозологий), появлением современных методов молекулярно-генетического и биохимического тестирования, так и новыми возможностями терапии ранее неизлечимых и, безусловно, фатальных заболеваний раннего детского возраста [4–7].

Наследственные нарушения окисления жирных кислот (МКБ-10 — E71.3) — группа наследственных ферментопатий, обусловленных биаллельными мутациями в генах, кодирующих энзимы каскада митохондриального β-окисления жирных кислот. К таким состояниям можно отнести нарушение митохондриального окисления длинноцепочечных жирных кислот (дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, LCHAD; дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы с очень длинной цепью, VLCHAD; недостаточность трифункционального белка, TFP deficiency). Митохондриальное β-окисление жирных кислот является одним из важных биохимических процессов для выработки энергии в митохондриях [8].

Недостаточность окисления митохондриальных жирных кислот представляет собой генетически гетерогенную группу заболеваний у людей, вызванных дефектами митохондриального β-окисления жирных кислот (mitochondrial fatty acid beta-oxidation, mFAO). Общей характеристикой всех расстройств mFAO является гипокетотическая гипогликемия, возникающая в результате повышенной зависимости от окисления глюкозы и неспособности синтезировать кетоновые тела из жирных кислот. Пациенты с дефектом окисления длинноцепочечных жирных кислот подвержены риску развития аномалий сердца и скелетных мышц, включая кардиомиопатию и аритмии, которые могут прогрессировать до ранней смерти, а также риску рабдомиолиза и непереносимости физической нагрузки [8].

Наследственные нарушения митохондриального β-окисления жирных кислот — группа моногенных заболеваний, связанных с нарушением митохондриального β-окисления и транспорта карнитина и жирных кислот в митохондриях. Для всех этих заболеваний характерно нарушение продукции энергии. Клинические симптомы развиваются или усиливаются на фоне катаболических состояний: например, при интеркуррентных инфекциях или голодании. Наиболее часто затрагиваются органы (такие как сердце и скелетные мышцы), для которых жирные кислоты служат основным источником энергии. Возраст пациента на момент дебюта, спектр клинических симптомов и степень тяжести заболевания могут различаться [9–12].

Клинические проявления заболеваний этой группы крайне вариабельны. С точки зрения патогенеза недостаточная продукция кетоновых тел в сочетании

с ингибированием глюконеогенеза из-за низкого уровня ацил-КоА во время катаболических состояний (голодание, инфекции и т.д.) могут вызывать типичные проявления в виде гипокетотической гипогликемии, сопровождающейся симптомами печёночной недостаточности и гипераммониемией. На сегодняшний день известно, что дефицит всех ферментов, за исключением дефицита CPT1 и MCAD, связан с сердечными симптомами. Мышечные симптомы наблюдаются в среднем у половины пациентов, из них у подавляющего большинства — миалгии или пароксизмальная миоглобинурия, а у меньшей части — прогрессирующая проксимальная миопатия [9–12]. Хронические неврологические проявления встречаются редко, за исключением пациентов с дефицитом LCHAD/MTP (митохондриальный трёхфункциональный белок), у которых часто обнаруживают периферическую невропатию и пигментный ретинит [13]. Другие исследования подтвердили, что рабдомиолиз, миалгия и мышечная слабость являются частыми признаками, особенно у пациентов, обращающихся на более поздних стадиях. Гепатомегалия и печёночные аномалии также наблюдаются у пациентов с дефицитом mFAO, хотя и реже [11–13].

Дебют заболевания, как правило, происходит в позднем младенчестве. Накопление токсичных длинноцепочечных ацилкарнитинов, особенно при нарушениях окисления длинноцепочечных жирных кислот, может вызвать тяжёлый неонатальный лактатацидоз, кардиомиопатию и гепатопатию [14, 15]. Более мягкие формы могут дебютировать в позднем возрасте патологией скелетных мышц в виде мышечной слабости, болей и рецидивирующего рабдомиолиза [12–16].

Диетотерапия с использованием специализированных лечебных смесей с особым химическим составом при многих орфанных заболеваниях является основным, а зачастую и единственным способом лечения [17, 18]. При ряде тяжёлых врождённых заболеваний детей раннего возраста, протекающих с нарушением дигестии / абсорбции / митохондриального окисления жиров с первых дней жизни необходимо использование смеси с модифицированным жировым составом, где большая их часть представлена среднецепочечными триглицеридами (СЦТ). Меньшая часть липидного компонента представлена эссенциальными длинноцепочечными жирными кислотами.

Специализированные низкожировые смеси могут использоваться для детей первого года жизни как единственный (основной) источник питания, для более старших детей и взрослых — в качестве дополнительного питания при диетическом лечении как орфанных генетически обусловленных заболеваний, так и критических состояниях пациентов с другими заболеваниями: например, интестинальной лимфангиоэктазии (врождённой и вторичной); хилотораксе и хилёзном асците; нарушениях липидного обмена и лимфатической системы, когда требуется низкожировая диета с высоким содержанием СЦТ. Такие подходы могут быть использованы при тяжёлой диарее со



стеатореей различного генеза; синдроме короткой кишки; гиперлиппротеинемии 1-го типа; внешнесекреторной панкреатической недостаточности при муковисцидозе; синдромах Швахмана–Даймонда, Пирсона, Йохансон–Близзарда; хроническом панкреатите; удалении поджелудочной железы; мальабсорбции жиров вследствие врождённых холестатических заболеваний (атрезия внутрипечёночных желчных протоков и др.) [18, 19].

Благодаря тому, что специализированные низкожировые смеси содержат в большем количестве СЦТ (жирные кислоты со средней длиной углеродной цепи,  $C_6$ – $C_{10}$ ), их можно использовать в диетотерапии заболеваний, протекающих с нарушением дигестии / абсорбции / митохондриального окисления жиров. Митохондриальное  $\beta$ -окисление СЦТ, в отличие от длинноцепочечных жиров, происходит без участия карнитина. Для переваривания СЦТ не требуются панкреатические ферменты (липаза); для абсорбции СЦТ не требуется их эмульгирование желчными кислотами. СЦТ легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены и транспортируются из кровотока в печень, где служат источником образования кетоновых тел, представляющих легкодоступный источник энергии; СЦТ в просвете кишечника не усиливают лимфорею из расширенных лимфатических сосудов ворсинок кишки в случае лимфангиэктазии. СЦТ всасываются значительно проще и быстрее, чем обычные жиры [20–27].

У пациентов в критических состояниях, особенно у детей раннего возраста, желудочно-кишечный тракт является первым органом-мишенью. Шок, гиповолемия, психоэмоциональное напряжение, гипертермический и судорожный синдромы, операционная травма, экссудативная энтеропатия, орфанные заболевания (муковисцидоз, целиакия, нарушения окисления жирных кислот) и многие другие состояния сопровождаются у маленьких пациентов развитием кишечной дисфункции, а нередко и формированием стрессовых эрозивно-язвенных повреждений [28–30]. Универсальность и широкая распространённость данного процесса позволяет выделить его в один из ведущих реанимационных синдромов — синдром кишечной недостаточности. Методы интенсивной терапии данного состояния достаточно хорошо отработаны, а необходимость раннего энтерального питания уже не является предметом дискуссии.

Лечебное энтеральное питание является неотъемлемой составляющей лечебного процесса, играя важную роль как в реанимационный период, так и в отделениях терапевтического и хирургического профиля в период реабилитации [28–30]. Специализированные продукты энтерального питания имеют полноценный состав и содержат компоненты, которые обеспечивают не только нормальный рост и развитие малыша, но и влияют на становление местного и гуморального звена иммунитета, осуществляют профилактику метаболического стресса, атопии, заболеваний органов пищеварения и др.

Понимание актуальности проблемы клинического питания при кишечной недостаточности у детей легло в основу представленного исследования.

**Цели исследования** — изучение клинических проявлений синдрома кишечной недостаточности у детей в критическом состоянии; оценка роли энтерального питания, ориентированного на ведущий патологический синдром, в профилактике и лечении кишечной дисфункции у пациентов педиатрического отделения реанимации и интенсивной терапии; клиническое наблюдение детей раннего возраста с генетически обусловленным нарушением окисления жирных кислот.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено обсервационное продольное когортное исследование.

В связи с низкой частотой орфанных заболеваний у пациентов детских отделений реанимации в исследование было включено небольшое число пациентов. Для подтверждения диагноза нарушения окисления жирных кислот проводилось медико-генетическое консультирование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* детский возраст; наличие показаний к проведению нутритивной поддержки; необходимость лечения в отделении реанимации; симптомы энтеральной дисфункции; отсутствие противопоказаний к энтеральному питанию.

*Критерии исключения:* нерегулярный клинический контроль; присоединение заболеваний или симптомов, требующих изменения рациона и (или) назначения лекарственных средств, способных повлиять на результаты оценки эффективности питания; побочные эффекты на назначенные смеси, непереносимость какого-либо компонента смеси; одновременное участие в другом клиническом исследовании.

*Критерии оценки клинической эффективности смеси:* переносимость изучаемой смеси (аппетит; динамика функциональных расстройств пищеварения: метеоризм, колики, запоры, изменение частоты и консистенции стула, в том числе диареи; состояние кожного покрова, показатели крови); показатели физического развития: динамика роста и массы тела (регистрация массы и роста проводилась с использованием стандартизированных весов и ростомера); клинико-лабораторные показатели: общий и биохимический анализ крови, уровень ацилкарнитин, общий анализ мочи; копрологическое исследование.

### Условия проведения

Клиническая апробация сухой сбалансированной низкожировой смеси проводилась на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1».

**Таблица 1.** Клиническая характеристика наблюдаемых детей**Table 1.** Clinical characteristics of the observed children

Перечень нозологий	Число детей по возрасту			
	0–12 мес	1–3 лет	3–7 лет	Всего
Состояние после операции на толстой кишке (болезнь Гиршпрунга, другие врождённые аномалии)	1	2	-	3
Целиакия	-	1	1	2
Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью	1	1	-	2
Муковисцидоз, кишечная форма	1	1	-	2
Экссудативная энтеропатия	-	1	-	1
Синдром короткой кишки	-	1	1	2
Итого	3	7	2	12

### Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с мая по август 2021 г.

### Описание медицинского вмешательства

В отделении реанимации находились 12 пациентов, из них 7 с гнойно-септическими осложнениями заболевания бронхолёгочной системы, включая муковисцидоз, осложнённый пневмонией, а также метаболическим кризом вследствие нарушения окисления жирных кислот, синдрома короткой кишки. У 5 детей энтеральная дисфункция была связана с хирургическими заболеваниями. Детей по мере стабилизации состояния переводили в профильные отделения больницы, где продолжали мониторинг всех лабораторных и клинических показателей (табл. 1).

В отделении интенсивной терапии выполнялись единые протоколы (ранняя респираторная поддержка; интубационная и инфузионная, антибактериальная терапия), кардио- и гемодинамический мониторинг, бактериологический контроль биологических сред организма. На всех пациентов в реальном времени были заведены формализованные истории болезни с учётом нутритивного статуса, общего состояния и динамики выраженности полиорганной дисфункции. Нутритивная поддержка также осуществлялась по единому протоколу (приоритет на изобретение № 2002108243(008560) от 01.04.2002).

В течение периода наблюдения дети получали полноценную сухую питательную смесь «Нутриген низкожировой» (Инфаприм, Россия) с модифицированным жировым составом (низкое содержание жиров и длинноцепочечных триглицеридов и высокое процентное содержание СЦТ) в соответствии с возрастом и индивидуальными нутритивными потребностями.

В процессе исследования проводился учёт фактического питания наблюдаемых детей и динамики функциональных расстройств пищеварения, что позволило сделать заключение о сопоставимости полученных результатов исследования. Клинические испытания продукта проводили

на фоне общепринятого медикаментозного лечения в соответствии с характером заболевания (антибактериальная терапия, антигистаминные и антисекреторные средства, ферменты, антациды, сорбенты, витамины, патогенетическая диетотерапия).

Важно отметить, что большинство больных находилось в среднетяжёлом и тяжёлом состоянии, сопровождавшемся интоксикацией, снижением аппетита (в отдельных случаях анорексией), нарушением нутритивного статуса.

### Документы, подтверждающие безопасность смеси для энтерального питания

Оценка химического состава, критериев безопасности и микробиологических показателей свидетельствует о том, что исследуемая смесь соответствует действующим законодательным актам и нормативным требованиям к качеству и безопасности, установленным для данного вида пищевой продукции, в том числе требованиям технических регламентов Таможенного союза (ТР ТС 027/2012<sup>1</sup>, ТР ТС 021/2011<sup>2</sup>, ТР ТС 022/2011<sup>3</sup>, спецификации производителя).

<sup>1</sup> Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и профилактического питания». Принят Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 15.06.2012 № 34. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902352823>. Дата обращения: 15.07.2021.

<sup>2</sup> Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (с изменениями на 14.07.2021). Утверждён Решением Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 № 880. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902320560>. Дата обращения: 15.07.2021.

<sup>3</sup> Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части её маркировки» (с изменениями на 14.09.2018). Утверждён Решением Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 № 881. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902320347>. Дата обращения: 15.07.2021.

## Описание и назначение продукта для энтерального питания

В отделении интенсивной терапии пациенты получали энтеральное питание через назогастральный зонд. После удаления зонда и перевода пациента в отделение терапевтического или хирургического профиля в качестве дополнительного питания (как 2-й завтрак и (или) в полдник) назначали смесь с модифицированным жировым составом: детям раннего возраста — по 100 мл 2 раза/день, детям дошкольного и раннего школьного возраста — по 200 мл 2 раза/день. Дети первого года жизни получали смесь в зависимости от веса и возраста строго в соответствии с индивидуальным расчётом по калоражу и белковой составляющей.

Смесь использовали в стандартном разведении (1 ккал/1 мл готовой к употреблению смеси) и готовили непосредственно перед употреблением. Введение в питание детей специализированного низкожирового продукта позволяло ежедневно увеличивать энергоценность питания на 100–400 ккал и повышать квоту белка в зависимости от возраста ребёнка. Объём смеси постепенно увеличивали в течение 3–5 дней и доводили до необходимого количества.

Случаев отмены или непереносимости питания не зарегистрировано. У детей с муковисцидозом, целиакией, синдромом короткой кишки, нарушением обмена жирных кислот продолжительность применения смеси в назначенном объёме составляла 3 нед. Детей с хирургической патологией, получавших специализированный низкожировой продукт в качестве энтеротерапии в ранний послеоперационный период (3–8 сут), переводили на смесь «Нутриэн Стандарт» (Инфаприм, Россия) с целью полноценной нутритивной поддержки.

## Состав изучаемого продукта для энтерального питания

В состав входят мальтодекстрин, сухая деминерализованная молочная сыворотка, сухое обезжиренное

молоко, концентрат СЦТ, концентрат сывороточных белков, рыбий жир (источник докозагексаеновой кислоты, ДНА), соевое масло, минеральные вещества (натрия цитрат, калия цитрат, кальция карбонат, магния хлорид, натрия хлорид, железа (II) сульфат, цинка сульфат, меди сульфат, марганца хлорид, хрома хлорид, йодид калия, молибдат аммония, селенит натрия), витаминный комплекс (L-аскорбиновая кислота, DL-альфа-токоферола ацетат, никотинамид, D-пантотенат кальция, рибофлавин, ретинола ацетат, тиамин гидрохлорид, ретинола ацетат, фолиевая кислота, филлохинон, D-биотин, D<sub>3</sub>-холекальциферол, цианокобаламин), холина битартрат, инозитол, эмульгатор (соевый лецитин), таурин, L-карнитин, антиокислитель (L-аскорбилпальмитат). Смесь не содержит глютен (табл. 2).

*Белковый компонент* смеси представлен на 60% белком молочной сыворотки, что обеспечивает её лёгкое усвоение.

*Жировой компонент докозагексаеновой жирной кислоты.* В качестве основного источника жира представлены СЦТ, составляющие 84% от общего содержания жира, что существенно повышает усвояемость жиров, нередко нарушенную у детей в критических состояниях. Высокая усвояемость СЦТ обусловлена тем, что жирные кислоты (содержащие 8–10 углеродных атомов) способны растворяться в водной фазе, не требуют для своего расщепления желчных кислот и поступают непосредственно в воротную вену. Они минуя сложный этап всасывания в лимфатическую систему, который проходят все другие классы липидов, не растворяющиеся в крови.

Высокая усвояемость белкового и жирового компонентов такой смеси позволяет рекомендовать её использование при различных формах кишечной мальабсорбции и мальдигестии, в том числе при критических состояниях детей, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. СЦТ необходимы для построения клеточных мембран, миелинизации нервных волокон в центральной и периферической нервной системе, в том числе обладают

**Таблица 2.** Состав специализированного продукта для энтерального питания

**Table 2.** Composition specialized product for enteral nutrition

Пищевая ценность	В 100 г продукта	В 100 мл готового продукта 1 мл/1 ккал
Энергетическая ценность, кДж/ккал	1858/444	312/74,5
Белки, г (казеин/сывороточный = 40/60)	12,9	2,2
Жиры, г, в том числе:	12,9	2,2
• насыщенные, г	11,3	1,9
• среднецепочечные триглицериды, %	84	84
• длинноцепочечные триглицериды, %	16	16
• мононенасыщенные, г	0,4	0,10
• полиненасыщенные, г	1,2	0,2
Докозагексаеновая кислота, мг	60	10

Таблица 2. Окончание

Table 2. Ending

Пищевая ценность	В 100 г продукта	В 100 мл готового продукта 1 мл/1 ккал
Линолевая кислота, г	0,8	0,14
Углеводы, г	69,0	11,6
Сахароза, г	0	0
Лактоза, г	27	4,6
Минеральные вещества, г:	0,11	0,02
• кальций, мг	370	62
• фосфор, мг	250	42
• калий, мг	415	69,7
• натрий, мг	200	33,6
• магний, мг	53	8,9
• медь, мг	0,36	0,06
• марганец, мкг	360	82
• железо, мг	6,7	1,1
• цинк, мг	4,5	0,76
• хлориды, мг	240	40
• йод, мкг	85	14,3
• хром, мкг	10,6	1,8
• молибден, мкг	20	3,4
• селен, мкг	11,5	1,9
Витамины:		
• ретинол (А), мкг-экв	325	55
• токоферол (Е), мг	5,3	0,9
• кальциферол (Д), мкг	11,9	2
• витамин К, мкг	23	3,9
• тиамин (В <sub>1</sub> ), мг	0,36	0,06
• рибофлавин (В <sub>2</sub> ), мг	0,74	0,124
• пантотеновая кислота, мг	2,6	0,4
• пиридоксин (В <sub>6</sub> ), мг	0,42	0,071
• ниацин (РР), мг	3,2	0,54
• фолиевая кислота, мкг	61	10
• цианкобаламин (В <sub>12</sub> ), мкг	1,0	0,17
• аскорбиновая кислота (С), мг	60	10
• биотин, мкг	15	2,5
• холин, мг	100	16,8
• инозитол, мг	86	14,4
• L-карнитин, мг	10	1,7
• таурин, мг	30	5
Отношение ω-6/ω-3	4,4	4,4

антиоксидантной защитой и участвуют в формировании микробиоты и направленности иммунного ответа ребёнка. Сниженное количество длинноцепочечных триглицеридов позволяет использовать смесь при нарушениях окисления длинноцепочечных жирных кислот.

### Основной исход исследования

Доказана положительная роль энтерального питания в профилактике и лечении кишечной дисфункции у детей раннего возраста с врождённым нарушением окисления жирных кислот, а также стабилизация общего состояния пациентов в остром периоде энтеральной недостаточности.

### Дополнительные исходы исследования

Повышение приверженности ребёнка к энтеральному диетическому питанию специализированным продуктом.

### Анализ в подгруппах

По причине малочисленности группы детей, включённых в исследование, было выделено 2 группы детей — с хирургическими ( $n=5$ ) и соматическими ( $n=7$ ) заболеваниями.

### Методы регистрации исходов

1. Регистрация исследуемых клинических показателей на каждого ребёнка в специальных картах.
2. Анализ полученных данных и подготовка итогового отчёта.
3. Оформление отчёта о результатах оценки клинической эффективности смеси и утверждение его руководителем научного подразделения и учреждения, в котором проводилось исследование.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» 29 апреля 2021 г., протокол ЛЭК № 17.

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере

с использованием пакетов приложений к Microsoft Office XP (Microsoft, США) для статистической обработки материала: Microsoft Excel версия 7.0 (Microsoft, США) и программы Statistica версия 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий между сравниваемыми величинами проводили при помощи критерия Стьюдента ( $p$ ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ . Количественные параметры в зависимости от вида распределения (параметрическое, непараметрическое) представлены в виде среднего значения и ошибки ( $M \pm m$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 12 детей с дисфункцией пищеварения в возрасте от 3 мес до 7 лет. Длительность наблюдения составила 3 нед.

Все дети были в возрасте до 7 лет включительно, у 3 были выполнены операции на толстой кишке (болезнь Гиршпрунга, другие врождённые аномалии); у 2 пациентов была целиакия, ещё у 2 — дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеводной цепью. Двое детей страдали муковисцидозом (кишечная форма), у одного имела место экссудативная энтеропатия. Двое детей страдали синдромом короткой кишки после перенесённых ранее оперативных вмешательств.

Исходно у пациентов отмечались выраженные расстройства пищеварения, анамнез которых насчитывал от 2 мес до 2 лет. У 10 из 12 пациентов исходно было негативное отношение к приёму пищи вплоть до полного отказа от еды на протяжении от 8 ч до суток.

### Основные результаты исследования

В процессе лечения, в том числе проведения нутритивной поддержки, у пациентов статистически значимо регрессировали недостаточность пищеварения, дыхательная недостаточность и нарушения функции печени. Реже отмечалась дисфункция двух и более систем (табл. 3).

**Таблица 3.** Распределение пациентов по частоте, структуре и тяжести полиорганной дисфункции на исходном и заключительном этапах исследования

**Table 3.** Distribution of patients by frequency, structure and severity of multiple organ dysfunction at the initial and final stages of the study

Показатели полиорганной недостаточности	Этапы исследования		$p$
	1-й этап ( $n=12$ )	2-й этап ( $n=12$ )	
Недостаточность системы пищеварения, %	66,6	25	<0,0001
Дыхательная недостаточность, %	58,3	33,3	0,0003
Нарушения функции печени, %	16,6	8,3	0,03
Дисфункция двух и более систем	66,6	41,6	0,007

## Дополнительные результаты исследования

Исходно хирургические пациенты статистически значимо чаще демонстрировали непереносимость питания: только у них отмечалась интраабдоминальная гипертензия. Несмотря на исходное отсутствие риска энтерального повреждения, в послеоперационном периоде нормальная функция желудочно-кишечного тракта не была восстановлена (табл. 4).

Особое внимание на всём протяжении исследования было уделено отношению детей к питанию (табл. 5).

Все дети охотно принимали специализированный низкожировой продукт; смесь не вызывала диспепсических и аллергических расстройств, появления или усиления болей в животе, метеоризма, диареи. Удовлетворённость врачом и пациентом (родителем) результатами диетотерапии оценивали методом анкетирования с помощью 5-балльной шкалы, в которой 1 балл соответствует оценке «Полностью не удовлетворён», а 5 — оценке «Полностью удовлетворён». Основными критериями оценки были удовлетворённость проводимым лечением, темпами снижения симптомов и общим состоянием здоровья на фоне проводимого лечения. Суммировались баллы по трём критериям; максимальный балл соответствовал 15, минимальный — 3. Удовлетворённость родителей детей и врача проводимым лечением соответствовала высоким показателям ( $14,7 \pm 0,99$  и  $14,4 \pm 1,19$  балла соответственно).

Одним из критериев отбора пациентов в исследование было наличие функциональных расстройств пищеварения. У большинства исследуемых наблюдались сочетанные

варианты пищеварительных дисфункций. После перевода пациентов на питательную смесь с модифицированным жировым составом для энтерального питания родители всех детей (100%) отмечали у них нормализацию стула (консистенция, частота дефекации). Положительная динамика в отношении функциональных запоров отмечена на 3–8-е сут наблюдения (в среднем  $4,3 \pm 1,4$ ) в сравнении с частотой стула в конце наблюдения ( $1,1 \pm 0,4$ ;  $p=0,07$ ). Повторные копрологические исследования свидетельствовали о хорошей перевариваемости: отсутствовали стеаторея, креаторея, амилорея, избыточное выделение клетчатки, слизи, йодофильной флоры.

Обращает на себя внимание заметное улучшение эмоционального тонуса детей, получавших энтеральное питание, к 5–7-му дню диетотерапии. При проведении оценки антропометрических данных наблюдалась прибавка массы тела детей. Отрицательной динамики показателей соматического и неврологического статуса не было ни в одном наблюдении.

Показатели психомоторного развития всех детей в начале и в конце периода наблюдения соответствовали возрасту. В начале и в конце исследования у всех детей оценивали показатели общего анализа крови и динамику показателей белков сыворотки крови (табл. 6).

При исследовании показателей периферической крови концентрация гемоглобина и эритроцитов соответствовала возрастным нормам. На фоне применения специализированного низкожирового продукта имело место статистически значимое повышение общего белка, а также снижение орозомукоида, что свидетельствует об улучшении

**Таблица 4.** Проявления синдрома энтерального повреждения в подгруппах

**Table 4.** Manifestations of enteric injury syndrome in subgroups

Проявления синдрома энтерального повреждения	Подгруппа заболеваний		p
	Хирургическая патология (n=5)	Врождённые пороки развития (n=7)	
Нормальная функция желудочно-кишечного тракта, %	0	41,6	0,002
Риск энтерального повреждения, %	0	41,6	
Непереносимость питания, %	66,6	16,6	
Интраабдоминальная гипертензия, %	25,0	0	

**Таблица 5.** Отношение детей к предложенному питанию

**Table 5.** The attitude of children to the proposed diet

Показатель	Пациенты (n=12)	p
Употреблял смеси охотно весь период наблюдения	80%	0,16
За период наблюдения эпизодически употреблял смеси неохотно	20%	
Употреблял смеси неохотно в течение всего периода наблюдения	0	
Эпизодически отказывался от употребления смеси	0	

**Таблица 6.** Показатели общего анализа крови у детей в начале и в конце исследования**Table 6.** Indicators of the general blood test in children at the beginning and at the end of the study

Показатель	Период исследования	Пациенты (n=12), M±m	p
Гемоглобин, г/л	В начале	126±2,9	0,61
	В конце	128±2,7	
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	В начале	3,4±0,3	1,0
	В конце	3,4±0,4	
Эозинофилы, %	В начале	3,2±0,2	0,7
	В конце	3,3±0,3	
Общий белок, г/л	В начале	67,8±1,4	0,03
	В конце	72,3±1,5	
Ацилкарнитин, Норма 0–0,18 мкМ/л	В начале	0,51±0,5	0,03
	В конце	0,16±0,03	
Ацилкарнитин, Норма 0–0,18 мкМ/л	В начале	0,63±0,15	0,009
	В конце	0,18±0,05	
Ацилкарнитин, Норма 0–0,18 мкМ/л	В начале	0,65±0,16	0,007
	В конце	0,15±0,05	
Трансферрин, мг/дл	В начале	154,9±13,9	0,001
	В конце	229,3±15,7	
Орозомукоид, мг/дл	В начале	88,7±4,9	0,005
	В конце	67,3±4,8	

белково-синтетической функции печени и нутритивного статуса детей. Исследование общих анализов мочи детей в начале и в конце наблюдения не выявило каких-либо отклонений от нормы для данных возрастных групп. Результаты копрограммы также не выявили патологических изменений у всех детей.

Со стороны специфических биохимических маркеров (ацилкарнитинов) у детей с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью установлено снижение средних величин, все показатели находились в пределах допустимых значений через 3 нед приёма продукта.

Таким образом, исследуемый специализированный продукт с модифицированным жировым составом для энтерального питания полностью соответствует требованиям диетотерапии больных детей, страдающих наследственными нарушениями обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью, и может быть рекомендован для включения в схемы их лечения.

### Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не отмечено. Все пациенты охотно употребляли предложенное специализированное энтеральное питание.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Специализированная лечебная смесь зарекомендовала себя как эффективный и безопасный продукт энтерального питания. Результаты данной клинической апробации полноценного сбалансированного продукта для детей и взрослых свидетельствуют о его хорошей переносимости и выраженной клинической эффективности у больных детей первого года жизни и старше 1 года.

### Обсуждение основного результата исследования

Нарушение всасывания может возникнуть из-за любого дефекта в процессе пищеварения/всасывания. Эти дефекты могут быть результатом врождённого заболевания слизистой оболочки, состояний, которые приводят к приобретённому повреждению слизистой оболочки, врождённым дефектам транспортных систем кишечной мембраны, нарушению всасывания определённых питательных веществ, нарушению моторики желудочно-кишечного тракта (снижение перистальтики и стаза), нарушению бактериальной флоры. Результатом является глобальное нарушение всасывания всех либо определённых

питательных веществ. В нашем исследовании мы приняли решение о применении продукта, который бы действовал универсально.

### Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является небольшое количество пациентов, принявших в нём участие. При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования. Вместе с тем нам удалось сделать заключение о хорошей переносимости, безопасности продукта для энтерального питания как в детских отделениях реанимации, так и для интенсивной терапии пациентов с нарушениями пищеварения.

В современной литературе отчётов об аналогах применённого энтерального питания по составу и показаниям нами не найдено. При этом диетотерапия с использованием специализированных лечебных смесей с особым химическим составом при многих орфанных заболеваниях является основным, а зачастую и единственным способом лечения. На основании полученного опыта мы предполагаем, что показания к применению данного вида питания могут быть расширены.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показанием к назначению (использованию) продукта могут быть внешнесекреторная панкреатическая недостаточность при муковисцидозе, синдромах Швахмана–Даймонда, Пирсона, Йохансон–Близзарда, хроническом панкреатите, удалении поджелудочной железы; мальабсорбция жиров вследствие врождённых холестатических заболеваний (атрезия внутрипечёночных жёлчных протоков и др.); нарушение митохондриального окисления длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD, VLCHAD, TFP deficiency); интестинальная лимфангиэктазия (врождённая и вторичная); хилоторакс и хилёзный асцит; другие нарушения липидного обмена и лимфатической системы, когда требуется низкожировая диета с высоким содержанием СЦТ; тяжёлая диарея со стеатореей другого генеза; синдром короткой кишки; гиперлиппротеинемия 1-го типа.

Динамика объективных клинических и лабораторных данных, а также субъективные характеристики пациентов указали на улучшение самочувствия, физического развития и положительную динамику показателей крови. Специализированная смесь с модифицированным жировым составом соответствует гигиеническим требованиям к составу и качеству детских продуктов лечебного питания

и обладает приятными органолептическими качествами. Следует отметить, что продукт удобен в применении, т.к. позволяет разводить и дозировать смесь в соответствии с возрастом и клиническим состоянием ребёнка, обладает высокой биологической ценностью (содержит легкоусвояемый жир, где 84% составляют СЦТ, и легкоусвояемый молочный белок, который на 60% является сывороточным). Положительным качеством продукта является отсутствие в его составе глютена.

Всё перечисленное позволяет рекомендовать полноценный по составу сбалансированный продукт с рождения в качестве дополнительного или единственного источника питания в виде перорального приёма (сипинга) или зондового питания для детей с острыми заболеваниями хирургического и терапевтического профиля, а также орфанными, генетически обусловленными заболеваниями, в том числе с нарушениями окисления жирных кислот, которые сопровождаются синдромом мальдигестии и мальабсорбции с интоксикацией и нутритивной недостаточностью.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.П. Шень — руководство исследованием, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.П. Третьякова — курация пациентов, сбор информации о клинико-лабораторных параметрах, документация и статистическая обработка материала, подготовка и написание текста статьи.

### ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** N.P. Shen — research management, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; E.P. Tretiakova — patient supervision, collection of information about clinical and laboratory parameters, documentation and statistical processing of the material, preparation and writing of the text of the article. All authors confirm that their authorship meets 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

1. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86, № 12. С. 3–12.
2. Волгина С.Я., Николаева Е.А., Соколов А.А., и др. Проблемы детей с редкими болезнями: этические, социальные, психологические и медицинские аспекты // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019. Т. 64, № 5. С. 149–154. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-149-154
3. Гайдук А.Я., Власов Я.В., Захарова Е.Ю. Актуальные проблемы оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями в Российской Федерации // *Медицинская генетика*. 2020. Т. 19, № 11. С. 13–20. doi: 10.25557/2073-7998.2020.11.13-20
4. Нечкин А.В. Скрининг на наследственные заболевания: беглый взгляд на отечественный и зарубежный опыт правового регулирования // *Российский иммунологический журнал*. 2019. Т. 13, № 2-2. С. 1031–1033. doi: 10.31857/S102872210006482-5
5. Жилина С.С., Кожанова Т.В., Мещерякова Т.И., и др. Медико-генетическая служба в многопрофильном клиническом центре — важный этап оказания медицинской помощи детям с психоневрологическими, онкологическими заболеваниями и пороками развития черепно-лицевой области // *Quantum Satis*. 2019. Т. 2, № 2-4. С. 44–49.
6. Гундорова П., Кузнецова И.А., Агладзе Д., и др. Молекулярно-генетическое исследование фенилкетонурии у пациентов Грузии // *Генетика*. 2019. Т. 55, № 8. С. 955–963. doi: 10.1134/S001667581908006X
7. Козонова А.А. Генетическое тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни // *Студенческий вестник (Уральский государственный медицинский университет)*. 2021. № 20. С. 86–88.
8. Wanders J.A., Visser G., Ferdinandusse S., et al. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: laboratory diagnosis, pathogenesis, and the complicated route to treatment // *J Lipid Atheroscler*. 2020. Vol. 9, N 3. P. 313–333. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.313
9. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening // *J Inherit Metab Dis*. 2010. Vol. 33, N 5. P. 527–532. doi: 10.1007/s10545-010-9090-x
10. Bonnet D., Martin D., de Lonlay P., et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children // *Circulation*. 1999. Vol. 100, N 22. P. 2248–2253. doi: 10.1161/01.cir.100.22.2248
11. Baruteau J., Sachs P., Broué P., et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study from 187 patients. Complementary data // *J Inherit Metab Dis*. 2014. Vol. 37, N 1. P. 137–139. doi: 10.1007/s10545-013-9628-9
12. Baruteau J., Sachs P., Broué P., et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients // *J Inherit Metab Dis*. 2013. Vol. 36, N 5. P. 795–803. doi: 10.1007/s10545-012-9542-6
13. Boese E.A., Jain N., Jia Y., et al. Characterization of chorioretinopathy associated with mitochondrial trifunctional protein disorders: long-term follow-up of 21 cases // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123, N 10. P. 2183–2195. doi: 10.1016/j.jophtha.2016.06.048
14. Van Rijt W.J., Ferdinandusse S., Giannopoulos P., et al. Prediction of disease severity in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a retrospective and laboratory cohort study // *J Inherit Metab Dis*. 2019. Vol. 42, N 5. P. 878–889. doi: 10.1002/jimd.12147
15. O'Callaghan B., Bosch A.M., Houlden H. An update on the genetics, clinical presentation, and pathomechanisms of human riboflavin transporter deficiency // *J Inherit Metab Dis*. 2019. Vol. 42, N 4. P. 598–607. doi: 10.1002/jimd.12053
16. Путина Н.Ю., Койносов П.Г., Чирятьева Т.В., и др. Соматометрическая оценка недоношенных детей в чувствительный период развития // *Медицинская наука и образование Урала*. 2021. Т. 22, № 3. С. 76–81. doi: 10.36361/1814-8999-2021-22-3-76-81
17. Amato V., Zurlo V. Rare orphan diseases in patients on home artificial nutrition // *Nutrition*. 2021. Vol. 87–88, Suppl. P. 111329. doi: 10.1016/j.nut.2021.111329
18. Volgina S.Y., Sokolov A.A. An analysis of medical care services for children with rare diseases in the Russian Federation // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 754073. doi: 10.3389/fphar.2021.754073
19. Hettiarachchi D., Lakmal K., Dissanayake V.H. A concise review of ketogenic dietary interventions in the management of rare diseases // *J Nutrition Metabolism*. 2021. P. 6685581. doi: 10.1155/2021/6685581
20. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120, N 4. P. 1023–1025. doi: 10.1053/gast.2001.23417
21. Boronat A.C., Ferreira-Maia A.P., Matijasevich A., Wang Y.P. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: a systematic review // *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23, N 21. P. 3915–3927. doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3915
22. Fernandes J., Saudubray J.M., van den Berghe G., Walter J.H., editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. 561 p. doi: 10.1007/978-3-540-28785-8.
23. Iacobazzi V., Pasquali M., Singh R. et al. Response to therapy in carnitine / acylcarnitinetranslocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation // *Am J Med Genet*. 2004. Vol. 126A, N 2. P. 150–155. doi: 10.1002/ajmg.a.20573
24. Divarci E., Karapinar B., Yalaz M., et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children // *J Pediatr Surg*. 2016. Vol. 51, N 3. P. 503–507. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.03.014
25. Rohr F., van Calcar S. Genetic metabolic international guidelines for VLCADD, 2008 [Internet]. Режим доступа: <https://www.gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/VLCAD>. Дата обращения: 15.07.2021.
26. Sopo M., Iacono D., Monigaa G., Giovannac M. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 14, N 3. P. 240–245. doi: 10.1097/ACI.0000000000000058
27. Spiekerkoetter U., Bastin J., Gillingham M., et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders // *J Inherit Metab Dis*. 2010. Vol. 33, N 5. P. 555–561. doi: 10.1007/s10545-010-9188-1

28. Третьяков Д.С., Третьякова Е.П., Шень Н.П. Интраабдоминальное давление как показатель тяжести гастроинтестинальной недостаточности у детей // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3, № 4. С. 185–190.

29. Третьякова Е.П. Может ли интраабдоминальное давление использоваться для оценки гастроинтестинальной недостаточ-

ности у детей? // Евразийский союз ученых. 2019. № 5. С. 42–45. doi: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.62

30. Третьякова Е.П., Шень Н.П., Сучков Д.В. Оценка готовности пациентов детского возраста к наращиванию объема энтерального питания при гастроинтестинальной дисфункции // Медицинский альманах. 2019. № 5-6. С. 36–38. doi: 10.21145/2499-9954-2019-5-36-38

## REFERENCES

- Novikov PV. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: medical and regulatory aspects of its solution. *Therapeutic Archive*. 2014;86(12):3–12. (In Russ).
- Volgina SY, Nikolaeva EA, Sokolov AA, et al. Problems of children with rare diseases: ethical, social, psychological and medical aspects. *Russ Bulletin Perinatology Pediatrics*. 2019;64(5): 149–154. (In Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-149-154
- Gaiduk AY, Vlasov YV, Zakharova EY. Actual problems of providing medical care to patients with orphan diseases in the Russian Federation. *Medical Genetics*. 2020;19(11):13–20. (In Russ). doi: 10.25557/2073-7998.2020.11.13-20
- Nechkin AV. Screening for hereditary diseases: a cursory look at the domestic and foreign experience of legal regulation. *Russ Immunol J*. 2019;13(2-2):1031–1033. (In Russ). doi: 10.31857/S102872210006482-5
- Zhilina SS, Kozhanova TV, Meshcheryakova TI, et al. Medical and genetic service in a multi-profile clinical center is an important stage in providing medical care to children with neuropsychiatric, oncological diseases and malformations of the craniofacial region. *Quantum Satis*. 2019;2(2-4):44–49. (In Russ).
- Gundorova P, Kuznetsova IA, Agladze D, et al. Molecular genetic study of phenylketonuria in patients from Georgia. *Genetics*. 2019;55(8):955–963. (In Russ). doi: 10.1134/S001667581908006X
- Kazanova AA. Genetic testing: monogenic and multifactorial diseases. *Student Bulletin (Ural State Medical University)*. 2021;(20): 86–88. (In Russ).
- Wanders JA, Visser G, Ferdinandusse S, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: laboratory diagnosis, pathogenesis, and the complicated route to treatment. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3): 313–333. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.313
- Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5): 527–532. doi: 10.1007/s10545-010-9090-x
- Bonnet D, Martin D, de Lonlay P, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation*. 1999;100(22):2248–2253. doi: 10.1161/01.cir.100.22.2248
- Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study from 187 patients. Complementary data. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(1):137–139. doi: 10.1007/s10545-013-9628-9
- Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):795–803. doi: 10.1007/s10545-012-9542-6
- Boese EA, Jain N, Jia Y, et al. Characterization of chorioretinopathy associated with mitochondrial trifunctional protein disorders: long-term follow-up of 21 cases. *Ophthalmology*. 2016;123(10): 2183–2195. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.06.048
- Van Rijt WJ, Ferdinandusse S, Giannopoulos P, et al. Prediction of disease severity in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a retrospective and laboratory cohort study. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(5):878–889. doi: 10.1002/jimd.12147
- O'Callaghan B, Bosch AM, Houlden H. An update on the genetics, clinical presentation, and pathomechanisms of human riboflavin transporter deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):598–607. doi: 10.1002/jimd.12053
- Putina NY, Koinosov PG, Chiryatyeva TV, et al. Somatometric assessment of premature infants in the sensitive period of development. *Med Sci Education Urals*. 2021;22(3):76–81. (In Russ). doi: 10.36361/1814-8999-2021-22-3-76-81
- Amato V, Zurlo V. Rare orphan diseases in patients on home artificial nutrition. *Nutrition*. 2021;87-88(Suppl.):111329. doi: 10.1016/j.nut.2021.111329
- Volgina SY, Sokolov AA. An analysis of medical care services for children with rare diseases in the Russian Federation. *Front Pharmacol*. 2021;12:754073. doi: 10.3389/fphar.2021.754073
- Hettiarachchi D, Lakmal K, Dissanayake VH. A concise review of ketogenic dietary interventions in the management of rare diseases. *J Nutrition Metabolism*. 2021;6685581. doi: 10.1155/2021/6685581
- American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. *Gastroenterology*. 2001;120(4):1023–1025. doi: 10.1053/gast.2001.23417
- Boronat AC, Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(21):3915–3927. doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3915
- Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. 561 p. doi: 10.1007/978-3-540-28785-8
- Iacobazzi V, Pasquali M, Singh R, et al. Response to therapy in carnitine / acylcarnitinetranslocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation. *Am J Med Genet*. 2004;126A(2):150–155. doi: 10.1002/ajmg.a.20573
- Divarci E, Karapinar B, Yalaz M, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg*. 2016;51(3):503–507. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.03.014

25. Rohr F, van Calcar S. *Genetic metabolic international guidelines for VLCADD, 2008* [Internet]. [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/VLCAD>.
26. Sopo M, Iacono D, Monigaa G, Giovannac M. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):240–245. doi: 10.1097/ACI.000000000000058
27. Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):555–561. doi: 10.1007/s10545-010-9188-1
28. Tretyakov DS, Tretyakova EP, Shen NP. Intraabdominal pressure as an indicator of the severity of gastrointestinal insufficiency in children. *Medicine: Theory Practice*. 2018;3(4):185–190. (In Russ).
29. Tretyakova EP. Can intraabdominal pressure be used to assess gastrointestinal insufficiency in children? *Eurasian Union of Scientists*. 2019;(5):42–45. (In Russ). doi: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.62
30. Tretyakova EP, Shen NP, Suchkov DV. Assessment of readiness of children's patients to increase the volume of enteral nutrition in gastrointestinal dysfunction. *Medical Almanac*. 2019;(5-6):36–38. (In Russ). doi: 10.21145/2499-9954-2019-5-36-38

## ОБ АВТОРАХ

\* **Шень Наталья Петровна**, д.м.н., профессор;  
адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>;  
eLibrary SPIN: 2963-7337; e-mail: nataliashen@rambler.ru

**Третьякова Елена Павловна**, к.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2135-6236>;  
eLibrary SPIN: 8763-4092; e-mail: el-mi1977@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Natalya P. Shen**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 54, Odesskaya street, Tyumen, 625023, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>;  
eLibrary SPIN: 2963-7337; e-mail: nataliashen@rambler.ru

**Elena P. Tretiakova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2135-6236>;  
eLibrary SPIN: 8763-4092; e-mail: el-mi1977@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105659>

# Влияние специализированных продуктов питания на основе свекольного сока на повышение работоспособности спортсменов циклических видов спорта

А.Е. Шестопапов<sup>1, 2</sup>, Ж.В. Гришина<sup>1</sup>, Е.В. Ломазова<sup>1</sup>, А.В. Калинин<sup>3</sup>, В.С. Фещенко<sup>1</sup>, А.В. Жолинский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Городской врачебно-физкультурный диспансер, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Согласно результатам исследований, концентрации нитратов и нитритов в плазме крови увеличиваются при приёме пищевых добавок, содержащих нитраты. Такое увеличение не только способствует увеличению производительности тренировки за счёт активации нитратного пути энергообеспечения мышечной деятельности, но и в целом улучшает физическую работоспособность спортсменов.

**Цель исследования** — оценить влияние употребления свекольного сока как источника нитратов на работоспособность биатлонистов-спринтеров.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 40 мужчин-биатлонистов в возрасте от 18 до 22 лет. Исследование проходило в условиях учебно-тренировочного сбора летом 2017 г. Спортсмены были разбиты на 2 группы — опытную и контрольную. Опытной группе 2 раза в день после каждой тренировки предлагался препарат, содержащий сок свёклы специального сорта; спортсмены контрольной группы после тренировок ничего не принимали. До начала эксперимента и спустя 20 дней приёма препарата было выполнено нагрузочное тестирование до отказа работы, а также выполнен биохимический и общий анализ крови.

**Результаты.** У спортсменов опытной группы на фоне приёма свекольного сока наблюдались уменьшение поглощения кислорода на килограмм массы тела и увеличение пульса в момент анаэробного порога, а также увеличение времени нагрузки, что указывает на повышение выносливости при анаэробной нагрузке. Кроме этого, на фоне приёма препарата свекольного сока повышались такие показатели крови, как содержание железа, коэффициент насыщения трансферрина, концентрация гемоглобина, средний объём эритроцитов.

**Заключение.** Данные изменения показателей кислородтранспортной системы крови могут быть одним из механизмов, через который экзогенные нитраты реализуют своё действие при повышении работоспособности в анаэробной фазе у спортсменов циклических видов спорта.

**Ключевые слова:** свекольный сок; нитраты; биатлон; работоспособность.

## Как цитировать

Шестопапов А.Е., Гришина Ж.В., Ломазова Е.В., Калинин А.В., Фещенко В.С., Жолинский А.В. Влияние специализированных продуктов питания на основе свекольного сока на повышение работоспособности спортсменов циклических видов спорта // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 1. С. 19–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105659>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105659>

# The effect of beet juice-based foods on the performance of athletes in cyclic sports

Aleksandr E. Shestopalov<sup>1, 2</sup>, Zhanna V. Grishina<sup>1</sup>, Elena V. Lomazova<sup>1</sup>, Andrey V. Kalinin<sup>3</sup>, Vladimir S. Feshchenko<sup>1</sup>, Andrey V. Zholinsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Reanimation and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Healthcare Institution City Sports Dispensary, Saint Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Modern data from the scientific literature indicate that nitrate, when added to food, can serve as a precursor of nitric oxide (NO). According to research results, the concentrations of nitrates and nitrites in plasma increase when subjects are taking dietary supplements containing nitrates. Such an increase not only contributes to training performance by activating the nitrate pathway of energy supply to muscle activity but also generally improves physical performance.

**AIMS:** To evaluate the effect of consumption of beet juice, as a source of nitrates, on the performance of biathletes-sprinters.

**MATERIALS AND METHODS:** Forty male biathletes aged from 18 to 22 years took part in the study. The study took place in a training camp in the summer of 2017. The athletes were divided into an experimental group and a control group. The experimental group was given a preparation containing beet juice of a special variety twice daily after each training session, and the athletes of the control group did not consume anything after training sessions. Before the experiment and after 20 days of intervention, load testing before work refusal was carried out, as well as biochemical and general blood analysis.

**RESULTS:** In the athletes of the experimental group, who were consuming beet juice, there was a decrease in oxygen uptake per kilogram of body weight and an increase in heart rate at the moment of anaerobic threshold, as well as an increase in load time, which indicates an increase in endurance during anaerobic exercise. This parameter is one of the limiting factors of performance in cyclic sports. In addition, increases in blood iron content, transferrin saturation, hemoglobin concentration, and average erythrocyte volume were observed in participants who consumed the beet juice preparation.

**CONCLUSIONS:** The observed changes in indicators of the oxygen-transport system of the blood may be one of the mechanisms through which exogenous nitrates realize their positive effect on performance in the anaerobic phase.

**Keywords:** beet juice; nitrates; biathlon; performance.

## To cite this article

Shestopalov AE, Grishina ZhV, Lomazova EV, Kalinin AV, Feshchenko BC, Zholinsky AV. The effect of beet juice-based foods on the performance of athletes in cyclic sports. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(1):19–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105659>

Received: 07.04.2022

Accepted: 22.04.2022

Published: 20.05.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

В профессиональном спорте чрезмерные физические нагрузки, иногда превосходящие уровень адаптации функциональных систем, требуют всё более качественного подбора специализированных продуктов питания с учётом индивидуальных особенностей метаболизма спортсменов. В спорте высших достижений поиск новых средств, направленных на улучшение функционального состояния, ускорение восстановления спортсменов, является актуальным направлением последнего десятилетия.

Известно, что нитраты и нитриты считались инертными побочными продуктами метаболизма оксида азота (NO), но последние данные свидетельствуют о том, что добавление нитрата в пищу может служить предшественником NO через нитрат-, → нитрит-, → NO-зависимый путь [1]. Различные исследования показали, что концентрации нитратов и нитритов в плазме увеличиваются при приёме пищевых добавок, содержащих нитраты [2]. Это увеличение, в свою очередь, ведёт к улучшению производительности тренировки за счёт активации нитратного пути энергообеспечения мышечной деятельности [3]. В качестве диетической добавки для введения в организм человека дополнительного количества нитратов часто используется свекольный сок.

Большинство ранних работ об эргогенных эффектах, вызванных приёмом нитратов, было сосредоточено на видах спорта, где лимитирующим фактором является выносливость, в то время как нагрузке высокой интенсивности было уделено мало внимания. Недавние исследования демонстрируют, что пищевой нитрат опосредует своё влияние на повышение производительности тренировок через мышечные волокна 2-го типа [4]. S.K. Ferguson и соавт. [4] для оценки влияния пищевых добавок нитратов на кровоток в организме во время выполнения упражнений субмаксимальной мощности использовали модель крысы. Увеличение кровотока и сосудистой проводимости в двигающихся конечностях наблюдалось преимущественно при быстром подёргивании мышечных волокон. В соответствии с этими наблюдениями A. Hernandez и соавт. [5] сообщили, что диетическое добавление нитрата улучшает внутриклеточный обмен кальция в быстрых мышечных волокнах мышей. Основываясь на этих выводах, можно предположить, что эргогенные эффекты нитрата могут быть наиболее выражены в мышечных волокнах II типа, которые отвечают за выполнение короткой высокоинтенсивной работы.

С этой позиции наиболее интересно исследование, проведенное британскими учёными под руководством T. Clifford [6]. Было изучено влияние свекольного сока на следующие показатели спринтеров: максимальные изометрические произвольные сокращения (maximum voluntary isometric contraction, MIVC), сила прыжка против воздействия (countermovement jump, CMJ), индекс реактивной силы (reactive strength index, RSI), болевой порог (pressure pain threshold, PPT), а также концентрация

креатинкиназы (creatine kinase, CK), высокочувствительного C-реактивного белка (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), карбонильных белков (protein carbonyls, PC), гидропероксидазных липидов (lipid hydroperoxides, LOOH) и свободных аскорбиловых радикалов. Спортсмены принимали свекольный сок в течение 3 дней, после чего выполняли первый спринт-тест (20×30 м; repeated sprint tests, RST1). Спустя 72 ч выполняли повторный спринт-тест (RST2). В результате данного исследования было установлено, что после первого спринт-теста (RST1) сила прыжка и индекс реактивной силы в опытной группе возросли по сравнению с контрольной на 7,6%, после второго теста (RST2) — на 13,8% ( $p < 0,05$ ). Уровень болевой порога в опытной группе увеличился на 10,4%. Различий между опытной и контрольной группой по времени выполнения спринт-теста или индексу усталости не обнаружено. MIVC и биохимические показатели ( $p > 0,05$ ) существенно не отличались, что позволило авторам сделать следующий вывод: приём свекольного сока ведёт к снижению показателей CMJ и RSI, но не оказывает никакого эффекта на окислительный стресс и эффективность спринтерских показателей [6].

Ещё одно исследование, посвящённое изучению эффектов свекольного сока, проведено группой голландских исследователей под руководством A. Semark [7]. В данном исследовании 12 мужчин-велосипедистов ( $31 \pm 3$  года,  $VO_{2max} = 58 \pm 2$  мл / (кг · мин) [ $W_{max}$ ] =  $342 \pm 10$  Вт, где  $VO_{2max}$  — субмаксимальное поглощение кислорода,  $W_{max}$  — субмаксимальная нагрузка) в течение 6 дней принимали свекольный сок (140 мл/день, что соответствует 8 ммоль/день нитрата) или плацебо. Спустя 6 дней они в течение 60 мин выполняли нагрузочный тест на велоэргометре при субмаксимальной нагрузке (2×30 мин при 45 и 65%  $W_{max}$  соответственно), после чего наступал 10-минутный регистрируемый период. Данный период в опытной группе спортсменов составил  $953 \pm 18$  сек, в контрольной —  $965 \pm 18$  сек ( $p < 0,005$ ), мощность работы при приёме свекольного сока возросла с  $294 \pm 12$  до  $288 \pm 12$  Вт ( $p < 0,05$ ). Показатель  $VO_2$  был ниже в опытной группе в сравнении с группой плацебо: 45%  $W_{max} = 1,92 \pm 0,06$  против  $2,02 \pm 0,09$  л/мин, 65%  $W_{max} = 2,94 \pm 0,12$  против  $3,11 \pm 0,12$  л/мин ( $p < 0,05$ ). Энергетические субстраты, концентрация лактата, глюкозы и инсулина в крови в группах не различались. Таким образом, приём свекольного сока в течение 6 дней уменьшает  $VO_2$  во время субмаксимальной нагрузки и улучшает время выполнения теста у профессиональных велосипедистов [7].

Несмотря на наличие литературных данных, механизм действия нитратов, содержащихся в свекольном соке, до конца не ясен, в том числе не стандартизирована схема приёма нитратов (концентрация, кратность приёма и дозировка).

**Цель исследования** — расширение представлений о действии добавки пищевого нитрата (свекольного сока) на биатлонистов на этапе учебно-тренировочного сбора.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное контролируемое сравнительное рандомизированное исследование у спортсменов-биатлонистов в период летнего учебно-тренировочного сбора.

### Описание медицинского вмешательства

Методом открытых конвертов спортсмены разделены на две рандомизированные группы: опытную группу, в рацион которых была введена биологически активная добавка к пище (БАД) ExtraBeetOx, и группу сравнения (контрольную), спортсмены которой не использовали БАД. Спортсмены опытной группы принимали по 1 флакону БАД 2 раза в день после каждой тренировки в течение 20 дней.

ExtraBeetOx (Академия-Т, Россия) представляет собой биологически активную добавку к пище, содержащую фракционированный свекольный сок, полученный из уникального сорта свёклы, комплекс LipoFer — источник легкоусвояемого липосомального железа, Vinitrox — запатентованная смесь экстрактов винограда и яблока.

До начала приёма БАД и спустя 20 дней были измерены и оценены следующие показатели субмаксимального нагрузочного тестирования, выполненного на велотренажёре до отказа работы: пульс при достижении порога анаэробного обмена (ПАНО), максимальный пульс, мощность нагрузки при достижении ПАНО, максимальная нагрузка, поглощение кислорода при достижении анаэробного порога (максимальное потребление кислорода, МПК), а также время выполнения нагрузки (сек). Изучены показатели общего и биохимического анализа крови.

### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics. Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 40 мужчин — биатлонистов-спринтеров (20 человек опытной группы и 20 человек группы сравнения), уровень спортивной подготовки — кандидаты в мастера спорта или мастера спорта (табл. 1).

К лимитирующим факторам в видах спорта, где основным качеством является выносливость, относится МПК (интегральный показатель, отражающий максимальное количество поглощённого кислорода). АНП — величина анаэробного порога, отражающая момент включения анаэробного пути энергопродукции (показатель отражает аэробную способность спортсмена и может быть использован для выбора интенсивности тренировок). Экономичность работы, или метаболическая стоимость, отражает эффективность доставки кислорода к мышцам во время нагрузки (миллилитр кислорода на килограмм массы тела спортсмена на километр пути, мл/кг/км) [8].

### Основные результаты исследования

В нашем исследовании для оценки влияния добавки свекольного сока в качестве дополнительного источника нитратов был проведён кардиореспираторный тест до отказа на велоэргометре. Начальное сопротивление составляло 100 Вт и увеличивалось на 25 Вт каждую минуту. Для измерения показателей кардиореспираторной системы спортсмены использовали метабограф FitmatePro (Cosmed, Италия). Результаты данного теста отражены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что в контрольной группе спортсменов, которые не принимали БАД, за 20 дней не произошло достоверных изменений показателей кардиореспираторного теста, в то время как в опытной группе спортсменов спустя 20 дней приёма БАД достоверно увеличился пульс при достижении ПАНО (с  $144,20 \pm 2,64$  до  $152,20 \pm 10,89$ ). Кроме этого, в опытной группе спустя 20 дней приёма свекольного сока отмечалось уменьшение МПК с  $25,73 \pm 4,39$  до  $20,05 \pm 2,82$ , т.е. происходило снижение потребления кислорода на килограмм массы тела, что свидетельствовало об увеличении экономичности мышечной работы, а следовательно, увеличении выносливости.

**Таблица 1.** Характеристики спортсменов, принимающих участие в исследовании

**Table 1.** Characteristics of athletes participating in the study

Показатель	Опытная группа, $M \pm m$ , $n=20$	Контрольная группа, $M \pm m$ , $n=20$
Возраст, лет	$20 \pm 2$	$20 \pm 2$
Рост, см	$176,67 \pm 5,85$	$169,83 \pm 4,52$
Масса тела, кг	$69,50 \pm 6,55$	$65,20 \pm 7,81$
Индекс массы тела, $кг/м^2$	$22,25 \pm 1,77$	$22,50 \pm 1,20$
Характер тренировок	Учебно-тренировочный сбор	Учебно-тренировочный сбор

**Таблица 2.** Изменение показателей кардиореспираторного тестирования на велоэргометре до отказа работы**Table 2.** Change in indicators of cardiorespiratory testing on a bicycle ergometer "to failure"

Показатель	Контрольная группа, М±m, n=20		Опытная группа, М±m, n=20		p
	До приёма	После приёма	До приёма	После приёма	
Максимальный пульс, уд/мин	184,80±3,54	185,80±2,99	190,00±8,69	187,00±4,32	>0,05
Пульс при ПАНО, уд/мин	144,20±6,79	145,60±4,32	144,20±2,64	152,20±10,89*	<0,05
Мощность максимальной нагрузки, Вт	335,00±30,00	345,00±18,71	355,00±36,74	375,00±30,00	>0,05
Мощность нагрузки при ПАНО, Вт	215,00±33,91	225,00±22,36	175,00±59,16	175,00±10,00	>0,05
МПК, мл / (кг × мин)	36,72±10,00	37,62±7,50	25,73±4,39	20,05±2,82*	<0,05
Время нагрузки, сек	591,20±78,85	619,40±57,11	595,50±96,22	636,75±32,00	>0,05

**Примечание.** \* p < 0,05 — уровень достоверности различий в опытной группе спортсменов. ПАНО — порог анаэробного обмена; МПК — максимальное потребление кислорода. Жирным шрифтом выделены значения достоверности отличий между опытной и контрольной группами в конечной точке.

**Note:** \* p < 0,05 — the level of significance of differences in the experimental group of athletes. ANOR, threshold of anaerobic metabolism; MPC is the maximum oxygen consumption. Bold font indicates the significance of differences between the experimental and control groups at the end point.

До начала эксперимента и спустя 20 дней у исследуемых спортсменов была взята венозная кровь натощак для проведения общего и биохимического анализа с целью выяснения некоторых аспектов механизма действия добавки экзогенных нитратов. Результаты представлены в табл. 3.

Наше внимание привлекло изменение показателей кислородтранспортной системы крови, однако, как видно из табл. 3, помимо данных показателей, спустя 20 дней происходит достоверное уменьшение содержания мочевины в опытной группе, что может указывать на нормализацию обмена белка в условиях учебно-тренировочного

**Таблица 3.** Общий и биохимический анализ крови спортсменов опытной и контрольной группы до приёма биологически активной добавки и спустя 20 дней приёма**Table 3.** General and biochemical analysis of the blood of athletes of the experimental and control groups before taking a dietary supplement and after 20 days of taking

Показатель	Контрольная группа, n=20, М±m		Опытная группа, n=20, М±m		p
	До приёма	После приёма	До приёма	После приёма	
<b>Общий анализ крови</b>					
Аланинаминотрансфераза	19,00±2,4	18,72±2,6	21,35±1,3	21,15±0,93	>0,05
Аспаратаминотрансфераза	27,44±1,9	31,30±1,6	29,38±3,5	37,06±2,7	>0,05
Триглицериды	0,75±0,1	0,71±0,08	0,96±0,15	0,64±0,09*	>0,05
Глюкоза	4,40±0,14	4,44±0,16	4,42±0,20	4,63±0,24	>0,05
Креатинфосфокиназа	467,40±150,8	431,20±162,4	619,67±140,2	368,83±70,5*	>0,05
Альбумин	51,00±0,7	51,40±1,4	49,16±0,6	48,33±0,5	>0,05
Креатинин	82,00±3,2	80,20±3,1	78,50±2,0	77,33±2,1	>0,05
Мочевина	5,54±0,46	5,48±0,51	5,20±0,34	4,17±0,09*	<0,05
Общий белок	71,40±1,72	71,20±1,5	73,5±1,06	73,83±0,87	>0,05
Фосфор	1,20±0,095	1,15±0,092	1,25±0,034	1,10±0,05	>0,05
Железо	15,04±2,71	16,90±1,97	15,68±1,78	21,18±0,28*	<0,05
Трансферрин	2,74±0,12	2,89±0,15	2,53±0,07	2,31±0,15*	<0,05
Коэффициент насыщения трансферрина, %	23,22±4,19	23,68±3,36	24,70±2,74	32,25±1,18*	<0,05



Таблица 3. Окончание

Table 3. Ending

Показатель	Контрольная группа, n=20, M±m		Опытная группа, n=20, M±m		p
	До приёма	После приёма	До приёма	После приёма	
<b>Биохимический анализ крови</b>					
Лейкоциты	4,56±0,41	4,65±0,55	4,47±0,68	4,79±0,65*	>0,05
Эритроциты	5,12±0,07	5,12±0,08	3,78±0,33	4,90±0,25*	>0,05
Гемоглобин	142,2±1,5	144,4±1,36	132,5±1,93	145,16±3*	>0,05
Гематокрит	40,6±0,22	41,06±0,39	40,35±1,16	40,51±0,93	>0,05
Средний объём эритроцитов	83,5±0,69	84,84±1	79,98±0,35	84,42±0,86*	>0,05
Лимфоциты, %	37,20±1,21	35,04±2,28	35,23±4	35,90±3,77	>0,05
Лимфоциты, абс.	1,90±0,17	1,84±0,09	1,87±0,12	1,89±0,16	>0,05
Тромбоциты	207,60±24,75	226,40±8,11	236,50±17,54	235,83±16,10	>0,05

**Примечание.** \*  $p < 0,05$  — уровень достоверности различий в опытной группе. Жирным шрифтом выделены значения достоверности отличий между опытной и контрольной группами в конечной точке.

**Note:** \*  $p < 0,05$  — the level of significance of differences in the experimental group. Bold font indicates the significance of differences between the experimental and control groups at the end point.

сбора. В опытной группе происходит незначительное снижение содержания альбуминов и общего белка в крови, что может быть следствием увеличения объёма циркулирующей крови на фоне физических нагрузок, отражающего процессы адаптации организма к высоким нагрузкам [9]. Наиболее информативными являются изменения показателей системы транспорта кислорода в крови: содержание железа, уровень трансферрина, коэффициент насыщения трансферрина, количество эритроцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, средний объём эритроцитов (рисунок).

У спортсменов опытной группы на фоне приёма свекольного сока спустя 20 дней происходит достоверное увеличение содержания железа в крови с  $16,90 \pm 1,97$  до  $21,18 \pm 0,28$ , коэффициент насыщения трансферрина с  $23,68 \pm 3,36$  до  $32,25 \pm 1,18$ , тогда как содержание трансферрина уменьшается с  $2,89 \pm 0,15$  до  $2,31 \pm 0,15$ .

Кроме того, в опытной группе происходит достоверное увеличение гемоглобина на 11%, тогда как в контрольной группе — всего на 1%. Схожая динамика наблюдается и в изменении показателя среднего объёма эритроцитов. В опытной группе этот показатель достоверно увеличился на 7%, в контрольной группе — на 2%. Возможно, изменения данных показателей отражает действие экзогенного нитрата на кислородтранспортную систему крови, увеличивая доставку кислорода к мышцам посредством стимуляции образования эритроцитов и сопутствующих элементов кислородтранспортной системы, таких как гемоглобин, железо, процент насыщения трансферрина.

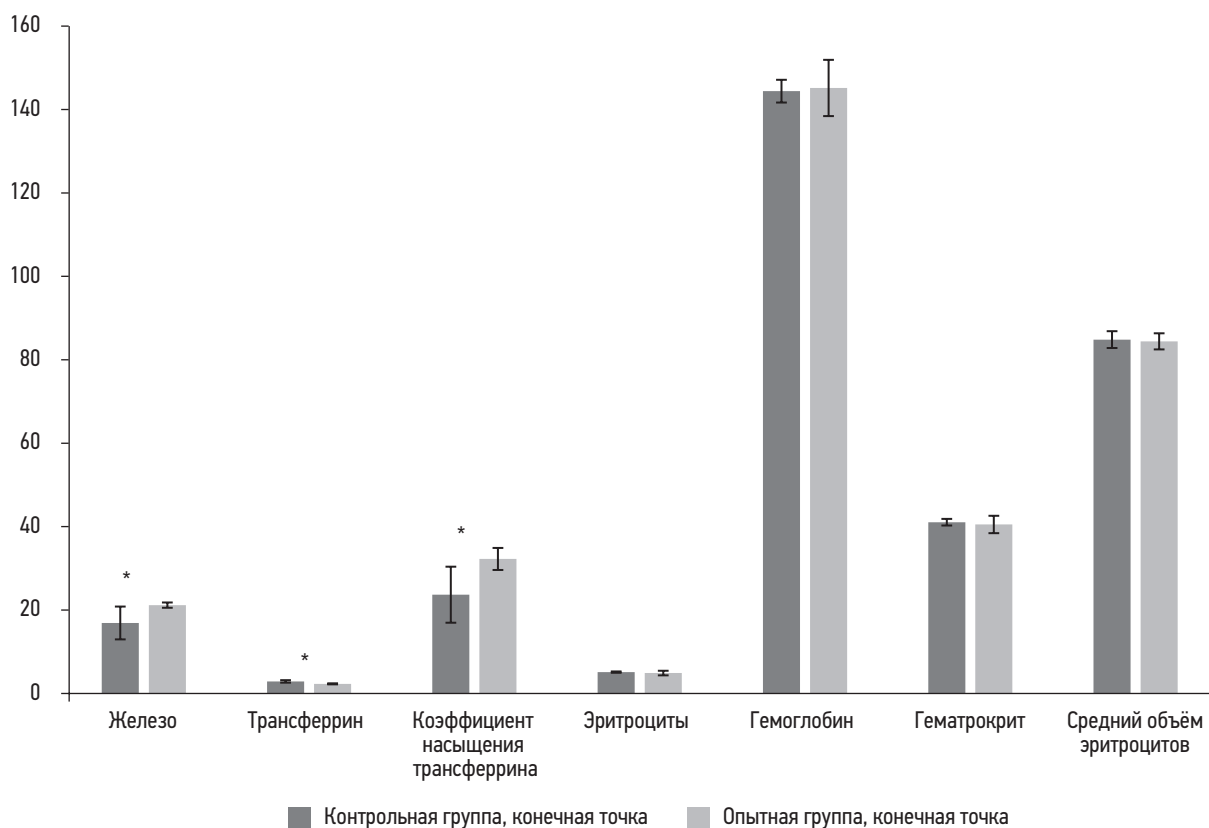
## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Прием добавки ExtraBeetOx улучшает показатели спортсменов при нагрузочном тестировании, увеличивая пульс ПАНО и уменьшая МПК. Помимо этого, улучшаются показатели кислородтранспортной системы крови, за счет чего, скорее всего, объясняются наблюдаемые эффекты данной добавки.

### Обсуждение основного результата исследования

Наблюдаемое в исследовании увеличение пульса у спортсменов при ПАНО может свидетельствовать о более позднем включении гликолиза в энергообеспечение мышечной работы, что ведёт к более позднему началу накопления лактата в мышцах, а следовательно, к повышению выносливости, т.к. накопление лактата является одним из лимитирующих факторов выносливости спортсменов. О повышении выносливости также говорит наблюдаемое уменьшение МПК. Это подтвердилось и в изменениях показателей кислородтранспортной системы крови (увеличение содержания гемоглобина и железа в крови, среднего объёма эритроцитов и коэффициента насыщения трансферрина). Изменения данных показателей может отражать действие добавки нитратов на увеличение переноса кислорода к мышцам, что обеспечивает их лучшее энергообеспечение и, соответственно, повышает выносливость [10]. Данные эффекты ExtraBeetOx, скорее всего, обусловлены не только свекольным соком, но и липосомальным железом, входящим в состав добавки.



**Рис. 2.** Изменение показателей кислородтранспортной системы крови спортсменов опытной и контрольной групп спустя 20 дней приёма биологически активной добавки, содержащей свекольный сок,  $M \pm m$ . \*  $p < 0,05$ .

**Fig. 2.** Changes in the parameters of the oxygen transport system of the blood of athletes in the experimental and control groups after 20 days of taking a dietary supplement containing beetroot juice,  $M \pm m$ . \*  $p < 0,05$ .

## Ограничения исследования

Ограничения данного исследования могут быть связаны с малым объемом выборки спортсменов. А также, вероятно, при изменении характера и режима нагрузок влияние исследуемой добавки может меняться, поскольку при проведении эксперимента все спортсмены находились с идентичных условиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из полученных данных, можно предположить, что добавление экзогенного нитрата в организм спортсмена с пищей опосредует своё антигипоксическое действие через кислородтранспортную систему крови: увеличиваются содержание гемоглобина и сывороточного железа, а также средний объём эритроцитов и коэффициент насыщения трансферрина. Вероятно, подобные изменения кислородтранспортной системы под влиянием добавки нитратов повышают выносливость спортсменов в условиях анаэробной мышечной работы, о чём свидетельствуют полученные нами данные нагрузочного тестирования: происходит снижение потребления кислорода на килограмм массы тела, что указывает

на увеличение экономичности мышечной работы, а следовательно, увеличение выносливости. Кроме этого, увеличивается пульс при ПАНО, а это может свидетельствовать о более позднем включении гликолиза в энергообеспечение мышечной работы, что ведёт к более позднему началу накопления лактата, а следовательно, к повышению выносливости, т.к. накопление лактата является одним из лимитирующих факторов выносливости.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках прикладной научно-исследовательской работы «Разработка типовых программ фармакологического обеспечения и нутритивной поддержки спортсменов сборных команд РФ», шифр «Коррекция-17» по государственному контракту № 67.003.17.800

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии 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 исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили

финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Е. Шестопалов — идея и разработка дизайна исследования, проведение эксперимента, написание и редактирование текста статьи; Ж.В. Гришина — проведение эксперимента, написание и редактирование текста статьи, математическая обработка данных; Е.В. Ломазова, А.В. Калинин — проведение эксперимента, сбор данных; В.С. Фещенко — редактирование текста статьи; А.В. Жолинский — редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта рукописи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The article was carried out as part of the applied research work “Development of standard programs for pharmacological support and nutritional support for athletes of the

national teams of the Russian Federation”, code “Correction-17” under the state contract № 67.003.17.800

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. А.Е. Shestopalov — the idea and design of the study, conducting the experiment, writing and editing the text of the article. Zh.V. Grishina — conducting the experiment, writing and editing the text of the article, mathematical data processing. E.V. Lomazova, A.V. Kalinin — conducting the experiment, data collection. V.S. Feshchenko — editing the text of the article. A.V. Zholinsky — editing the text of the article, approving the final version of the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lundberg J.O., Weitzberg E., Lundberg J.M., Alving K. Intra-gastric nitric oxide production in humans: measurements in expelled air // *J Gut*. 1994. Vol. 35, N 11. P. 1543–1546. doi: 10.1136/gut.35.11.1543
2. Wylie L.J., Kelly J., Bailey S.J., et al. Beetroot juice and exercise: pharmacodynamic and dose-response relationships // *J Appl Physiol*. 2013. Vol. 115, N 3. P. 325–336. doi: 10.1152/jappphysiol.00372.2013
3. Bailey S.J., Winyard P., Vanhatalo A., et al. Dietary nitrate supplementation reduces the O<sub>2</sub> cost of low-intensity exercise and enhances tolerance to high-intensity exercise in humans // *J Appl Physiol*. 2009. Vol. 107, N 1. P. 1144–1155. doi: 10.1152/jappphysiol.00722.2009
4. Ferguson S.K., Hirai D.M., Copp S.W., et al. Impact of dietary nitrate supplementation via beetroot juice on exercising muscle vascular control in rats // *J Physiol*. 2013. Vol. 591, N 2. P. 547–557. doi: 10.1113/jphysiol.2012.243121
5. Hernandez A., Schiffer T.A., Ivarsson N., et al. Dietary nitrate increases tetanic [Ca<sub>2+</sub>]<sub>i</sub> and contractile force in mouse fast-twitch muscle // *J Appl Physiol*. 2012. Vol. 590, N 15. P. 3575–3583. doi: 10.1113/jphysiol.2012.232777

6. Clifford T., Berntzen B., Davison G.W., et al. Effects of beetroot juice on recovery of muscle function and performance between bouts of repeated sprint exercise // *J Nutrients*. 2016. Vol. 8, N 8. P. 506. doi: 10.3390/nu8080506
7. Semark A., Noakes T.D., Gibson A., Lambert M.I. The effect of a prophylactic dose of flurbiprofen on muscle soreness and sprinting performance in trained subjects // *J Sports Sci*. 1999. Vol. 17, N 3. P. 197–203. doi: 10.1080/026404199366091
8. Rusko H.K., Tikkanen H.O., Peltonen J.E. Oxygen manipulation as an ergogenic aid // *J Curr Sports Med Rep*. 2003. Vol. 2, N 4. P. 233–238. doi: 10.1249/00149619-200308000-00011
9. Никулин Б.А., Родионова И.И. Биохимический контроль в спорте: науч.-метод. пособие. Москва: Советский спорт, 2011. 232 с.
10. Nyakayiru J., Jonvik K.L., Trommelen J., et al. Beetroot juice supplementation improves high-intensity intermittent type exercise performance in trained soccer players // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 3. P. 314. doi: 103390/nu9030314

## REFERENCES

1. Lundberg JO, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Intra-gastric nitric oxide production in humans: measurements in expelled air. *J Gut*. 1994;35(11):1543–1546. doi: 10.1136/gut.35.11.1543
2. Wylie LJ, Kelly J, Bailey SJ, et al. Beetroot juice and exercise: pharmacodynamic and dose-response relationships. *J Appl Physiol*. 2013;115(3):325–336. doi: 10.1152/jappphysiol.00372.2013
3. Bailey SJ, Winyard P, Vanhatalo A, et al. Dietary nitrate supplementation reduces the O<sub>2</sub> cost of low-intensity exercise and enhances tolerance to high-intensity exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2009;107(1):1144–1155. doi: 10.1152/jappphysiol.00722.2009
4. Ferguson SK, Hirai DM, Copp SW, et al. Impact of dietary nitrate supplementation via beetroot juice on exercising muscle vascular control in rats. *J Physiol*. 2013;591(2):547–557. doi: 10.1113/jphysiol.2012.243121
5. Hernandez A, Schiffer TA, Ivarsson N, et al. Dietary nitrate increases tetanic [Ca<sub>2+</sub>]<sub>i</sub> and contractile force in mouse fast-twitch muscle. *J Appl Physiol*. 2012;590(15):3575–3583. doi: 10.1113/jphysiol.2012.232777

6. Clifford T, Berntzen B, Davison GW, et al. Effects of beetroot juice on recovery of muscle function and performance between bouts of repeated sprint exercise. *J Nutrients*. 2016;8(8):506. doi: 10.3390/nu8080506
7. Semark A, Noakes TD, Gibson A, Lambert MI. The effect of a prophylactic dose of flurbiprofen on muscle soreness and sprinting performance in trained subjects. *J Sports Sci*. 1999;17(3):197–203. doi: 10.1080/026404199366091
8. Rusko HK, Tikkanen HO, Peltonen JE. Oxygen manipulation as an ergogenic aid. *J Curr Sports Med Rep*. 2003;2(4):233–238. doi: 10.1249/00149619-200308000-00011
9. Nikulin BA, Rodionova II. *Biochemical Control in Sports*. Moscow: Sovetskiy sport; 2011. 232 p. (In Russ).
10. Nyakayiru J, Jonvik KL, Trommelen J, et al. Beetroot juice supplementation improves high-intensity intermittent type exercise performance in trained soccer players. *Nutrients*. 2017;9(3):314. doi: 10.3390/nu9030314

## ОБ АВТОРАХ

\* **Шестопалов Александр Ефимович**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 121059, Москва,  
ул. Б. Дорогомиловская, д. 5;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>;  
eLibrary SPIN: 7531-6925; e-mail: ashest@yandex.ru

**Гришина Жанна Валерьевна**, к.б.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-9580>;  
eLibrary SPIN: 7141-5643; e-mail: grinzanetk@gmail.com

**Ломазова Елена Владимировна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6034-9878>;  
eLibrary SPIN: 2166-5068; e-mail: evlomazova@mail.ru

**Калинин Андрей Вячеславович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4401-4538>;  
eLibrary SPIN: 4733-2451; e-mail: Andrei\_kalinin@mail.ru

**Фещенко Владимир Сергеевич**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4574-6506>;  
eLibrary SPIN: 4795-5662; e-mail: vfmed@yandex.ru

**Жолинский Андрей Владимирович**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0267-9761>;  
eLibrary SPIN: 8111-9694; e-mail: ZholinskiiAV@sportfmba.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Aleksandr E. Shestopalov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 5, Bolshaya Dorogomilovskaya street,  
Moscow, 121059, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>;  
eLibrary SPIN: 7531-6925; e-mail: ashest@yandex.ru

**Zhanna V. Grishina**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-9580>;  
eLibrary SPIN: 7141-5643; e-mail: grinzanetk@gmail.com

**Elena V. Lomazova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6034-9878>;  
eLibrary SPIN: 2166-5068; e-mail: evlomazova@mail.ru

**Andrey V. Kalinin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4401-4538>;  
eLibrary SPIN: 4733-2451; e-mail: Andrei\_kalinin@mail.ru

**Vladimir S. Feshchenko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4574-6506>;  
eLibrary SPIN: 4795-5662; e-mail: vfmed@yandex.ru

**Andrey V. Zholinsky**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0267-9761>;  
eLibrary SPIN: 8111-9694; e-mail: ZholinskiiAV@sportfmba.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr101394>

# Роль нутритивной поддержки в лечении немелкоклеточного рака лёгкого

П.В. Кононец, О.А. Обухова, А.Д. Сергиенко

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Научные открытия последних лет и стремительный прогресс в области клинического питания постепенно меняют взгляд врачей всего мира в отношении роли нутритивной поддержки в лечении пациентов онкологического профиля. Нутритивная поддержка в современном аспекте рассматривается не только как часть основного ухода, но и как серьёзный терапевтический инструмент лечения и реабилитации онкологических больных. Доказана эффективность дополнительного субстратного обеспечения в сокращении количества осложнений в ходе проведения специфического лечения, а также влияние нутритивной терапии на улучшение качества жизни пациентов.

Обзор посвящён проблеме применения дополнительного питания у больных немелкоклеточным раком лёгкого.

Согласно действующим международным клиническим рекомендациям, основным методом лечения немелкоклеточного рака лёгкого является хирургическое вмешательство, в том числе в составе комбинированного лечения, что усугубляет расстройства нутритивного статуса. На фоне характерных для злокачественного процесса метаболических нарушений развивается синдром анорексии-кахексии, сопровождаемый потерей массы тела, восполнить которую чрезвычайно тяжело. Метаболический ответ, обусловленный операционной травмой, значительно ускоряет катаболические и блокирует анаболические процессы, резко повышая потребность больного в макронутриентах и особенно в белке, который при отсутствии поступления его извне «добывается» из мышечной ткани. Для ассимиляции этого белка необходимо энергетическое обеспечение (углеводы и жиры), большая часть которых также образуется из собственных тканей больного. При прогрессирующей потере массы тела в предоперационном периоде резервов белка и жира в послеоперационном периоде не хватает.

Взаимосвязь между недостаточностью питания и неблагоприятными исходами лечения диктует необходимость рутинного определения статуса питания и коррекции имеющихся нарушений у всех больных раком лёгкого. Тем не менее большинство клиницистов уделяет недостаточно внимания проблеме нарушения статуса питания у больных немелкоклеточным раком лёгкого.

С целью подтверждения необходимости и безопасности применения нутритивной терапии у больных немелкоклеточным раком лёгкого проведён анализ публикаций по теме с их предварительным поиском в медицинских базах данных PubMed и Medline. На основании полученных данных убедительно показано, что у больных немелкоклеточным раком лёгкого часто развивается синдром анорексии-кахексии. Применение нутритивной поддержки при немелкоклеточном раке лёгкого в периоперационном периоде позволяет добиться улучшения непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения.

В настоящее время нутритивная терапия должна рассматриваться как неотъемлемый компонент любого противоопухолевого лечения, способствующий улучшению результатов проводимой терапии.

**Ключевые слова:** рак лёгкого; нутритивная недостаточность; нутритивная поддержка; энтеральное питание.

## Как цитировать

Кононец П.В., Обухова О.А., Сергиенко А.Д. Роль нутритивной поддержки в лечении немелкоклеточного рака лёгкого // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 1. С. 28–37. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr101394>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr101394>

# The role of nutritional support in non-small-cell lung cancer treatment

Pavel V. Kononets, Olga A. Obukhova, Aleksandra D. Sergienko

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

## ABSTRACT

Scientific discoveries from recent years, along with rapid progress in clinical nutrition, are gradually changing the views of physicians around the world regarding the role of nutritional support in the treatment of patients with cancer. Nutritional support in the modern context is considered not only as part of basic care but also as a serious therapeutic tool in the treatment and rehabilitation of patients with cancer. The effectiveness of additional substrate provision in reducing the number of complications during specific treatment, as well as the ability of nutritional therapy to improve patients' quality of life, has been proven.

The present review is devoted to the problem of nutritional supplementation in patients with non-small-cell lung cancer.

According to the current international clinical guidelines, the primary treatment for non-small-cell lung cancer is surgery, included as part of combination treatment, which aggravates nutritional status disorders. Against the background of metabolic disorders characteristic of the malignant process, anorexia-cachexia syndrome develops, accompanied by weight loss, which is extremely difficult to reverse. The metabolic response caused by surgical injury significantly accelerates catabolic processes and blocks anabolic ones, sharply increasing the patient's need for macronutrients and especially for protein, which, in the absence of exogenous intake, is "extracted" from muscle tissue. For the assimilation of this protein, an energy supply (carbohydrates and fats) is necessary, most of which is also derived from the patient's own tissues. With progressive weight loss in the preoperative period, protein and fat reserves in the postoperative period are not sufficient.

The relationship between malnutrition and adverse treatment outcomes dictates the need for routine determination of nutritional status and correction of existing disorders in all patients with lung cancer. Nevertheless, most clinicians pay insufficient attention to the problem of nutritional status disorders in patients with non-small-cell lung cancer.

To describe the necessity and safety of nutritional therapy in patients with non-small-cell lung cancer, an analysis of publications on the topic was carried out with a preliminary search in the medical databases PubMed and Medline. The data obtained show convincingly that patients with non-small-cell lung cancer often have anorexia-cachexia syndrome. In the perioperative period, nutritional support for non-small-cell lung cancer improves the immediate and long-term results of surgical treatment.

Currently, nutritional therapy should be considered as an integral component of any anticancer treatment, as it contributes to the improvement of therapeutic results.

**Keywords:** lung cancer; malnutrition; nutritional support; enteral nutrition.

## To cite this article

Kononets PV, Obukhova OA, Sergienko AD. The role of nutritional support in non-small-cell lung cancer treatment. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(1):28–37. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr101394>

## ВВЕДЕНИЕ

Научные открытия последних лет и стремительный прогресс в области клинического питания постепенно меняют взгляд врачей всего мира в отношении роли нутритивной поддержки в лечении пациентов онкологического профиля. Кроме того, произошло изменение парадигмы в понимании нутритивной терапии в целом: нутритивная поддержка отныне рассматривается не только как часть основного ухода, но и как серьёзный терапевтический инструмент лечения и реабилитации. Особенно ярко данные изменения прослеживаются в многочисленных отечественных и международных клинических исследованиях, где, с одной стороны, убедительно показано отрицательное влияние недостаточности питания на непосредственные и отдалённые результаты лечения онкологических пациентов, с другой — доказана эффективность дополнительного субстратного обеспечения в сокращении количества осложнений в ходе проведения специфического лечения, а также влияние нутритивной терапии на улучшение качества жизни пациентов.

Несмотря на большое число работ, посвящённых клиническому питанию в онкологии, некоторые вопросы всё ещё остаются дискуссионными. Одним из них является применение дополнительного питания у больных немелкоклеточным раком лёгкого. Именно этой проблеме и будет посвящена данная статья.

## НУТРИТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЁГКОГО. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), рак лёгкого занимает 2-е место в структуре заболеваемости и 1-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований [1, 2] во всём мире. Заболеваемость раком лёгкого в мире в 2020 г. составила 2,2 млн новых случаев (11,4% всех новых случаев злокачественных новообразований в мире). В структуре рака лёгкого на долю немелкоклеточного подтипа приходится около 85%.

Чаще всего рак лёгкого выявляется на III–IV стадиях онкологического процесса [3] ввиду отсутствия ярких патогномичных симптомов данного заболевания. К основным симптомам немелкоклеточного рака лёгкого можно отнести такие, как кашель, одышка, кровохарканье, охриплость голоса, боль в груди, рецидивирующая или хроническая пневмония, синдром верхней полой вены. Кроме того, существуют неспецифические общие симптомы, такие как слабость, снижение массы тела, повышение температуры тела [4, 5]. Снижение массы тела в данном случае не является патогномичным симптомом, однако

появляется одним из первых и отмечается, по некоторым данным, в 69% случаев [6, 7].

Согласно действующим международным клиническим рекомендациям, основным методом лечения немелкоклеточного рака лёгкого является хирургическое вмешательство как в самостоятельном варианте, так и в составе комбинированного лечения [8, 9]. Основными видами хирургического вмешательства в зависимости от распространённости опухолевого процесса являются удаление органа (пневмонэктомия), анатомическая (лобэктомия, билобэктомия, сегментэктомия) или неанатомическая (сублобарная) резекция. Принимая во внимание тот факт, что у большинства пациентов на момент первичного обращения выявляется местнораспространённый процесс [10], мы можем говорить о том, что большей части больных немелкоклеточным раком лёгкого будет рекомендовано комбинированное лечение. При этом, как говорилось выше, большинство пациентов в момент обращения уже имеют признаки расстройств нутритивного статуса [11], которые в процессе специфического лечения будут только усугубляться [12].

Говоря о роли нутритивной недостаточности в лечении больных немелкоклеточным раком лёгкого, необходимо сказать, что белково-энергетическая недостаточность у онкологических больных может приводить к снижению толерантности к проводимому лечению [13], качества жизни пациентов [14], увеличению количества осложнений, в том числе инфекционных [15], и снижению выживаемости [16, 17]. Взаимосвязь между недостаточностью питания и неблагоприятными исходами лечения диктует необходимость рутинного определения статуса питания и коррекции имеющихся нарушений у всех больных раком лёгкого. Особенно остро вопрос скрининга белково-энергетических нарушений стоит у пациентов, которым на первом этапе планируется проведение хирургического вмешательства.

В последнее десятилетие XX в. широкую известность получила концепция ускоренного восстановления после операции (enhanced recovery after surgery, ERAS). Данный мультидисциплинарный подход призван сократить количество послеоперационных осложнений и реабилитировать пациента в кратчайшие сроки. В настоящее время протоколы ERAS разработаны для 21 специальности, в том числе для хирургии лёгкого.

Данный протокол разработан совместно с Европейским обществом торакальной хирургии (European Society of Thoracic Surgeons, ESTS) и Европейским обществом парентерального и энтерального питания (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) и включает, в том числе, следующие рекомендации по нутритивной поддержке:

- необходимо оценить нутритивный статус всех пациентов, которым планируется проведение хирургического вмешательства;
- пациентам с имеющимися расстройствами питания необходимо провести дополнительную коррекцию нутритивного статуса [18].

Кроме того, Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) созданы рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных [19].

По разным данным, около 80% больных не придерживаются специальной диеты во время проведения противоопухолевого лечения. Согласно опросам, только 1% пациентов знает о существовании специализированной нутритивной поддержки и применяет её. При этом те же 80% больных считают, что включение рационального питания в план лечения может принести существенную пользу и готовы придерживаться рекомендаций по питанию, однако не имеют представления о том, как это делать и ждут разъяснений от лечащего врача [20, 21]. Однако, несмотря на объём публикаций результатов крупных многоцентровых исследований, существующих протоколов лечения и клинических рекомендаций, большинство клиницистов уделяет недостаточно внимания проблеме нарушения статуса питания у больных немелкоклеточным раком лёгкого. В попытке решить этот вопрос нами была проведена систематизация данных мировых исследований по указанной теме.

## ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВЛИЯНИЮ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЁГКОГО

В последние годы выполнен ряд исследований по проблеме нутритивной поддержки больных немелкоклеточным раком лёгкого. Мы постараемся осветить основные моменты.

J. Yang и соавт. [22] провели в 2018 г. исследование, в котором приняли участие 182 пациента с первичным раком лёгкого. Исследование было посвящено применению нутритивной поддержки для послеоперационного восстановления дыхательной функции. Все пациенты были разделены на 2 группы: группа исследования получала дополнительную нутритивную поддержку (Danone Nutricia, Нидерланды) в течение 14 сут послеоперационного периода; группа контроля придерживалась обычной послеоперационной диеты. Исследуемыми параметрами были индекс массы тела (ИМТ), окружность средней трети плеча, толщина кожной складки над трицепсом, уровень гемоглобина, сывороточного альбумина и преальбумина. Данные параметры оценивались накануне хирургического вмешательства и на 14-е сутки послеоперационного периода. Оценивалась также функция лёгких по таким параметрам, как появление в послеоперационном периоде кашля с мокротой или без неё, наличие лёгочной инфекции, гипоксемия. Период наблюдения за пациентами составлял один год, по истечении которого дополнительно оценивались нутритивный статус,

количество лёгочных инфекций и уровень смертности в данных группах. Анализ полученных в результате исследования данных свидетельствует о преимуществе дополнительной нутритивной поддержки в отношении сокращения количества осложнений в послеоперационном периоде. Исходно достоверных различий по показателям нутритивного статуса и гематологическим данным между двумя группами не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ). Однако на 14-е сутки отмечены достоверные изменения по показателям ИМТ, окружности средней трети плеча и толщины складки над трицепсом, которые были выше в группе дополнительного питания ( $p < 0,05$ ). Кроме того, зарегистрировано достоверное увеличение концентрации гемоглобина и альбумина, а также снижение преальбумина в группе дополнительного энтерального питания по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Появление кашля с мокротой или без неё, частота развития инфекций лёгких и гипоксемии были выше в группе контроля, различия также были статистически значимы ( $p < 0,05$ ). В конце годичного периода наблюдения отмечено, что уровень нутритивной недостаточности, количество лёгочных инфекций и уровень смертности также были выше в группе контроля ( $p < 0,05$ ) [22].

В 2015 г. S.O. Kaaya и соавт. [23] было проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое были включены данные 58 больных немелкоклеточным раком лёгкого. Целью данного исследования была оценка влияния хирургического вмешательства на уровень сывороточного альбумина в раннем послеоперационном периоде, а также связь между предоперационным статусом питания и прогнозом. В данном исследовании пациенты были рандомизированы на две группы: группа исследования ( $n=31$ ) получала предоперационную нутритивную поддержку энтеральными смесями с высоким содержанием аргинина, омега-3 жирных кислот и нуклеотидов в течение 10 дней; группа контроля ( $n=27$ ) получала стандартную диету на этапе предоперационной подготовки. Всем пациентам по поводу основного заболевания были выполнены анатомические резекции лёгкого в открытом или торакоскопическом варианте. Группы были сопоставимы по объёму и способам проведения хирургических вмешательств. Оценка исходного уровня альбумина и ИМТ показала сопоставимость пациентов обеих групп по данным критериям. Повторная оценка концентрации сывороточного альбумина проводилась на 3-и сутки послеоперационного периода. Отмечено, что в группе контроля произошло снижение показателя на 25,7% ( $4,20 \pm 0,43$  мг/дл до операции,  $3,12 \pm 0,35$  мг/дл на 3-и сутки послеоперационного периода), в то время как в группе дополнительного питания отмечено снижения уровня альбумина лишь на 14,7% ( $4,15 \pm 0,27$  и  $3,54 \pm 0,35$  мг/дл соответственно), различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Изменения в уровне сывороточного альбумина отразились на количестве послеоперационных осложнений и времени до удаления плеврального дренажа. В группе контроля



у 12 из 27 пациентов (44,4%) зарегистрированы осложнения после хирургического вмешательства, в том числе послеоперационная негерметичность лёгкого у 7 пациентов (58,3%), ателектаз у 3 (25,0%), пневмония у 1 (8,33%), нарушения ритма сердца у 1 (8,33%). В то же время в группе дополнительного питания осложнения зарегистрированы только у 6 (19,4%) пациентов, из них негерметичность лёгкого у 4 (66,7%), ателектаз у 1 (16,7%), пневмония у 1 (16,7%), различия статистически достоверны ( $p=0,049$ ). Получена также достоверная разница в сроках удаления плеврального дренажа: в контрольной группе плевральный дренаж был удалён в среднем на 6-е сутки послеоперационного периода, в группе исследования — на 4-е сутки ( $p=0,019$ ). Проведённое исследование показало, что предоперационная нутритивная поддержка позволяет сократить как количество послеоперационных осложнений, так и время до удаления плеврального дренажа после хирургического вмешательства по поводу немелкоклеточного рака лёгкого [23].

О сокращении общего времени дренирования плевральной полости в послеоперационном периоде в результате применения дополнительного субстратного обеспечения сообщается также в работе Q. Ding и соавт. [24], опубликованной в 2020 г. В исследование были включены ретроспективные данные 66 пациентов, оперированных в объёме монопортовой и открытой бронхопластической пневмонэктомии. Пациенты были рандомизированы с помощью двойного слепого метода на 2 группы по 33 пациента в каждой. Группы сравнимы по половозрастным критериям, стадиям опухолевого процесса и объёмам хирургического вмешательства ( $p > 0,05$ ). В группе контроля пациенты в предоперационном периоде получали консультацию специалиста по рациональному питанию и придерживались стандартной диеты, в то время как в группе исследования

пациенты дополнительно получали энтеральные сипинговые смеси. На этапе предоперационной подготовки в контрольной группе всем пациентам был рекомендован голод накануне операции, в группе дополнительного питания накануне операции всем пациентам разрешалось выпить по 1000 мл 10% раствора глюкозы, а затем по 200 мл 10% раствора глюкозы за 2 ч до операции. После хирургического вмешательства группе контроля было рекомендовано придерживаться диеты, состоящей из жидких и пюреобразных блюд до 3-х суток послеоперационного периода, после чего пациентам разрешалось перейти на стандартную диету. В группе энтеральной поддержки вечером в день хирургического вмешательства пациентам вводили по 200 мл 5% раствора глюкозы. На следующий день после хирургического вмешательства разрешалось придерживаться стандартной диеты. Согласно полученным данным, в послеоперационном периоде сывороточный альбумин, преальбумин и гемоглобин значительно снизились в обеих группах, однако уровни всех трёх показателей были выше в группе дополнительного энтерального питания, разница была статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в группе дополнительного субстратного обеспечения достоверно меньше были общее время дренирования плевральной полости, продолжительность госпитализации и расходы на лечение пациентов ( $p < 0,05$ ).

Результаты, свидетельствующие о влиянии нутритивной поддержки на результаты лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого, получены и в других опубликованных по этому вопросу исследованиях (таблица).

Таким образом, применение нутритивной поддержки у больных немелкоклеточным раком лёгкого сопряжено с более ранним восстановлением герметичности лёгочной ткани, снижением риска развития пневмонии и гипоксемии в послеоперационном периоде, снижением уровня

**Таблица.** Сводные результаты опубликованных исследований

**Table.** Summary results of published studies

Источник	Страна	Период исследования	Дизайн	n	Результаты по исследуемым критериям
Lee, 2020 [25]	Корея	Январь 2016 – декабрь 2017	Ретроспективное исследование	922	В группе с более высоким уровнем недостаточности питания отмечено большее число послеоперационных осложнений, а именно: длительная негерметичность лёгочной ткани (5,4 против 2,7%, $p=0,036$ ), пневмония (4,6 против 1,6%, $p < 0,008$ ) и послеоперационное кровотечение (1,4 против 0,2%, $p=0,041$ ). Смертность в течение первого года после операции также была выше в группе с большей недостаточностью питания (2,7 против 0,1%, $p < 0,001$ )
Gul, 2021 [26]	Турция	Январь 2012 – декабрь 2015	Ретроспективное исследование	539	Чем выше уровень недостаточности питания, тем меньше общая выживаемость ( $p < 0,001$ ), нутритивный статус — независимый фактор прогноза для немелкоклеточного рака лёгкого

смертности в течение одного года после операции, а также сокращением количества осложнений в послеоперационном периоде, в том числе инфекционных.

## ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЁГКОГО

Говоря об изменениях нутритивного статуса и последствиях отсутствия его коррекции у больных раком лёгкого, следует более подробно остановиться на механизмах развития подобного состояния. Как известно, паранеопластическое влияние опухоли осуществляется, в частности, за счёт синтеза медиаторов воспаления, что приводит к возникновению у больного состояния хронического воспаления, замедлению синтеза белка, выработке нейромедиаторов (НП-Υ и альфа-МСГ) и нарушению механизма обратной связи между регуляторами аппетита — лептином и грелином, что в совокупности приводит к развитию анорексии центрального генеза. Помимо этого, вырабатываемые опухолью специфические белки, протеинмобилизующий и липидмобилизующий факторы, ускоряют обмен веществ, увеличивая распад собственного белка и ускоряя липолиз. На фоне характерных для злокачественного процесса метаболических aberrаций развивается синдром анорексии-кахексии, сопровождаемый увеличивающейся потерей массы тела, восполнить которую чрезвычайно тяжело.

Долгое время последствия этих метаболических преобразований остаются незаметными, поскольку организм больного компенсирует развивающиеся нарушения. Однако метаболический ответ, обусловленный операционной травмой, значительно ускоряет катаболические и блокирует анаболические процессы, резко повышая потребность больного в макронутриентах и особенно в белке, который при отсутствии поступления его извне «добывается» из мышечной ткани. Для ассимиляции этого белка необходимо энергетическое обеспечение (углеводы и жиры), большая часть которых также образуется из собственных тканей больного. При прогрессирующей потере массы тела в предоперационном периоде резервов белка и жира в послеоперационном периоде не хватает. Это объясняет взаимосвязь между величиной ИМТ и частотой развития осложнений в послеоперационном периоде, что, в свою очередь, доказывает необходимость проведения нутритивной подготовки и коррекции имеющихся нарушений питательного статуса на предоперационном этапе [27].

Согласно рекомендациям ESPEN, калорийность рациона должна составлять 25–30 ккал/кг массы тела, а обеспечение белком — от 1,0 до 1,5 г/кг массы тела в день [28]. В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) количество белка ещё выше — 1,5–2,0 г/кг массы тела больного [29].

Тем не менее применение энтерального питания на предоперационном этапе вызывает ряд проблем. В частности, неоадьювантная химиотерапия вызывает развитие мукозитов, гастроинтестинальной токсичности, приводит к извращению вкуса, например к нечувствительности или, наоборот, неприятию сладкого, солёного или горького, что коренным образом меняет пищевое поведение больного. Попытки увеличить количество белка за счёт естественного рациона, как правило, обречены на провал, и в этой ситуации для обеспечения больного макронутриентами как нельзя лучше подходят смеси для энтерального питания, имеющие разнообразные рецепты и составы. Для предоперационной подготовки в рутинной практике используются энтеральные сипинговые смеси [30]. Данная форма удобна как для врача, так и для пациента. Такие специализированные продукты диетического лечебного питания сбалансированы по количеству макро- и микроэлементов, витаминов. Важным преимуществом является возможность получить большое количество белка в малом объёме смеси, что особенно актуально для онкологических пациентов, так как у большинства из них снижен или полностью отсутствует аппетит. Примером сипинга с высоким содержанием белка в малом объёме является продукт компании «Нутриция» «Нутридринк Компакт Протеин» (18 г белка и 300/306 ккал в 125 мл). Смеси с сенсорными компонентами обладают рядом преимуществ. Так, смесь с согревающим вкусом имбиря и тропических фруктов содержит согревающие вещества естественного происхождения, как в остром перце, которые активируют ощущения тройничного нерва и делают более ярким восприятие вкуса пищи. В свою очередь, смесь с охлаждающим фруктово-ягодным вкусом содержит производные ментола, которые активируют периферические сенсорные нейроны. Благодаря ощущению изменения температуры в ротовой полости пациенты легче переносят болевые ощущения при приёме пищи, что позволяет принимать дополнительное питание даже во время проведения химио- и лучевой терапии. Нейтральный вкус сокращает влияние дополнительных раздражителей и приглушает неприятные ощущения в ротовой полости на всех этапах проводимой противоопухолевой терапии, что позволяет пациентам, которые по тем или иным причинам не воспринимают выраженные вкусовые оттенки, сделать оптимальный выбор. Эти инновационные решения дают возможность индивидуально подходить к коррекции нутритивного статуса каждого пациента, включая пациентов с дисгевзией и отсутствием аппетита.

J. De Naap и соавт. [31] оценивали переносимость новых вкусов специализированного питания для людей с повышенными потребностями в белке у пациентов с онкологическими заболеваниями и нарушениями восприятия вкусов и запахов. В ходе анкетирования пациенты описывали свои вкусовые пристрастия, заполняли опросник изменения сенсорных ощущений для оценки

дисгевзии, дизосмии и ощущений во рту с момента начала противоопухолевой терапии. Оценка сенсорных характеристик 5 инновационных вкусов специализированного питания с сенсорным компонентом проводилась на основе сипинг-теста. В исследование было включено 50 больных с различной локализацией опухолевого процесса, 88% опрошенных получали противоопухолевую химиотерапию в монорежиме или в комбинации с лучевой/таргетной терапией. По данным опроса, у 60% пациентов, получавших противоопухолевую терапию, наблюдалось нарушение восприятия вкусов, у 26% — запахов. У пациентов с дисгевзией в сочетании с дизосмией или без нее, получавших противоопухолевое лечение, наблюдалась достоверная разница между вкусовыми пристрастиями: большинство из них предпочитало охлаждающий фруктово-ягодный вкус (92% с дисгевзией и 94% с дисгевзией и дизосмией), нейтральный (69 и 77% соответственно) и согревающий вкус имбиря и тропических фруктов (65 и 69% соответственно). Отметим, что при выборе энтерального питания пациенты были очень разборчивы при выборе вкусовых оттенков сипинга.

Таким образом, при коррекции нутритивного статуса больных немелкоклеточным раком лёгкого мы имеем в арсенале средства под любой запрос и любую клиническую ситуацию, которая может возникнуть в ходе каждого этапа проводимого противоопухолевого лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточность питания у пациентов онкологического профиля в целом и у больных немелкоклеточным раком лёгкого в частности является распространённой проблемой и встречается, по некоторым данным, в 70% случаев. При этом проведение хирургического вмешательства, а также химио- и лучевой терапии усугубляет имеющиеся нарушения.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что дополнительная нутритивная поддержка позволяет сократить количество послеоперационных осложнений. И хотя вопрос режимов проведения нутритивной терапии и выбора оптимальных смесей по-прежнему остаётся

дискутабельным, одно известно наверняка — нутритивная поддержка является неотъемлемой частью противоопухолевого лечения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Статья подготовлена при поддержке компании «Нутриция».

**Конфликт интересов.** Спонсор публикации не принимал участие в подготовке статьи, поиске первоисточников, анализе данных, написании и правке рукописи, формировании выводов. Авторы декларируют отсутствие иных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

**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: А.Д. Сергиенко — сбор и анализ литературных данных, написание текста; О.А. Обухова — дизайн работы, сбор и анализ литературных данных, интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста, утверждение окончательного варианта текста; П.В. Кононец — дизайн работы, критический пересмотр содержания текста, утверждение окончательного варианта текста рукописи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This article had been writing with the support of Nutricia company.

**Competing interests.** The sponsor did not participate in the preparation of the article, searching and analysis of data, writing and editing of the manuscript, and the formation of conclusions. The authors declare that they have no other competing interests.

**Authors' contribution.** A.D. Sergienko — data collection and analysis, text writing; O.A. Obukhova — design of the work, data collection and analysis, interpretation of the results, critical revision of the content of the text, approval of the final version of the text; P.V. Kononets — design of the work, critical review of the content of the text, approval of the final version of the text All authors made a significant contribution to the conception of the work, analysis, interpretation of the data for the work, revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Estimated number of new cases of lung cancer in 2020, worldwide, both sexes, all ages. GLOBOCAN 2020. International Agency for Research on Cancer, 2020.
2. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, Version 2 // J Natl Compr Canc Netw. 2021. Vol. 19, N 3. P. 254–266. doi: 10.6004/jnccn.2021.0013
3. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Пчелин Ю.Ю. Прогресс в лекарственном лечении немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. 2007. № 1. С. 51–54.
4. Navani N., Piro S.G. Chapter 5. Symptoms and signs of lung cancer. In: Spiro S.G., Huber R.M., Janes S.M., editors. Thoracic malignancies. ERS Journal Ltd, 2009. P. 71–87. doi: 10.1183/1025448x.00044005

5. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник. Гл. 17. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 417 с.
6. Kiss N.K., Krishnasamy M., Isenring E.A. The effect of nutrition intervention in lung cancer patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review // *Nutr Cancer*. 2014. Vol. 66, N 1. P. 47–56. doi: 10.1080/01635581.2014.847966
7. Baracos V.E. Cancer-associated malnutrition // *Eur J Clin Nutr*. 2018. Vol. 72, N 9. P. 1255–1259. doi: 10.1038/s41430-018-0245-4
8. Аллахвердиев А.К., Артамонова Е.В., Багрова С.Г., и др. Рак лёгкого: клинические рекомендации. Москва, 2018. 51 с.
9. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., et al. Early-stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines // *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28, Suppl. 4. P. iv1–iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222
10. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Атлас по онкологии. Москва: Медицинское информационное агентство, 2008. 416 с.
11. Muscaritoli M., Lucia S., Farcomeni A., et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 45. P. 79884–79896. doi: 10.18632/oncotarget.20168
12. Campagna S., Gonella S., Sperlinga R., et al. Prevalence, severity, and self-reported characteristics of taste alterations in patients receiving chemotherapy // *Oncol Nurs Forum*. 2018. Vol. 45, N 3. P. 342–353. doi: 10.1188/18.ONF.342-353
13. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy // *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28, N 9. P. 2107–2118. doi: 10.1093/annonc/mdx271
14. Nipp R.D., Fuchs G., El-Jawahri A., et al. Sarcopenia is associated with quality of life and depression in patients with advanced cancer // *Oncologist*. 2018. Vol. 23, N 1. P. 97–104. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0255
15. Marshall K.M., Loeliger J., Nolte L., et al. Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: A comparison of two time points // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, N 2. P. 644–651. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.007
16. Shachar S.S., Williams G.R., Muss H.B., Nishijima T.F. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review // *Eur J Cancer*. 2016. Vol. 57. P. 58–67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030
17. Morel H., Raynard B., d'Arhac M., et al. Prediagnosis weight loss, a stronger factor than BMI, to predict survival in patients with lung cancer // *Lung Cancer*. 2018. Vol. 126. P. 55–63. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.005
18. Batchelor T.J., Rasburn N.J., Abdelnour-Berchtold E., et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019. Vol. 55, N 1. P. 91–115. doi: 10.1093/ejcts/ezy301
19. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2021. Т. 11, № 3s2-2. С. 114–122. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-43
20. 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.
21. 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
22. Yang J., Zhang Q., Wang X. Role of nutritional support for postoperative recovery of respiratory function in patients with primary lung cancer // *Oncol Lett*. 2018. Vol. 16, N 5. P. 5978–5982. doi: 10.3892/ol.2018.9348
23. Kaya S.O., Akcam T.I., Ceylan K.C., et al. Is preoperative protein-rich nutrition effective on postoperative outcome in non-small cell lung cancer surgery? A prospective randomized study // *J Cardiothorac Surg*. 2016. Vol. 11. P. 14. doi: 10.1186/s13019-016-0407-1
24. Ding Q., Chen W., Gu Y., et al. Accelerated rehabilitation combined with enteral nutrition in the management of lung cancer surgery patients // *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020. Vol. 29, N 2. P. 274–279. doi: 10.6133/apjcn.202007\_29(2).0010
25. Lee S.C., Lee J.G., Lee S.H., et al. Prediction of postoperative pulmonary complications using preoperative controlling nutritional status (CONUT) score in patients with resectable non-small cell lung cancer // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 12385. doi: 10.1038/s41598-020-68929-9
26. Gul B., Metintas S., Ak G., et al. The relationship between nutritional status and prognosis in patients with locally advanced and advanced stage lung cancer // *Support Care Cancer*. 2021. Vol. 29, N 6. P. 3357–3365. doi: 10.1007/s00520-020-05856-5
27. Обухова О.А., Курмуков И.А., Юнаев Г.С. Роль питательной поддержки при лечении злокачественных новообразований печени // Клиническое питание и метаболизм. 2020. Т. 1, № 3. С. 117–126. doi: 10.17816/clinutr54419
28. 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
29. Arends J., Strasser F., Gonella S., et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // *ESMO Open*. 2021. Vol. 6, N 3. P. 100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092
30. Хомяков В.М., Ермошина А.Д. Коррекция нутритивной недостаточности у онкологических больных с использованием готовых смесей для перорального питания (сипинга) // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2, № 3. С. 82–88. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-82-88
31. De Haan J., Renken R.J., Moshage Y., et al. Self-reported taste and smell alterations and the liking of oral nutritional supplements with sensory-adapted flavors in cancer patients receiving systemic antitumor treatment // *Support Care Cancer*. 2021. Vol. 29, N 10. P. 5691–5699. doi: 10.1007/s00520-021-06049-4

## REFERENCES

1. *Estimated number of new cases of lung cancer in 2020, worldwide, both sexes, all ages. GLOBOCAN 2020.* International Agency for Research on Cancer; 2020.
2. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, Version 2. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(3):254–266. doi: 10.6004/jnccn.2021.0013
3. Gorbunova VA, Marenich AF, Pchelin YY. Progress in drug treatment of non-small cell lung cancer. *Russ Oncol J.* 2007;(1): 51–54. (In Russ).
4. Navani N, Piro SG. Chapter 5. Symptoms and signs of lung cancer. In: Spiro SG, Huber RM, Janes SM, editors. *Thoracic malignancies.* ERS Journal Ltd, 2009. P. 71–87. doi: 10.1183/1025448x.00044005
5. Davydov MI, Gantsev SK. *Oncology: textbook.* Chapter 17. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 417 p. (In Russ).
6. Kiss NK, Krishnasamy M, Isenring EA. The effect of nutrition intervention in lung cancer patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. *Nutr Cancer.* 2014;66(1): 47–56. doi: 10.1080/01635581.2014.847966
7. Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(9):1255–1259. doi: 10.1038/s41430-018-0245-4
8. Allakhverdiev AK, Artamonova EV, Bagrova SG, et al. *Lung cancer: clinical guidelines.* Moscow; 2018. 51 p. (In Russ).
9. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early-stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 4):iv1–iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222
10. Davydov MI, Gantsev SH. *Atlas of Oncology.* Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2008. 416 p. (In Russ).
11. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget.* 2017;8(45):79884–79896. doi: 10.18632/oncotarget.20168
12. Campagna S, Gonella S, Sperlinga R, et al. Prevalence, severity, and self-reported characteristics of taste alterations in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* 2018;45(3): 342–353. doi: 10.1188/18.ONF.342-353
13. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2107–2118. doi: 10.1093/annonc/mdx271
14. Nipp RD, Fuchs G, El-Jawahri A, et al. Sarcopenia is associated with quality of life and depression in patients with advanced cancer. *Oncologist.* 2018;23(1):97–104. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0255
15. Marshall KM, Loeliger J, Nolte L, et al. Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: a comparison of two time points. *Clin Nutr.* 2019;38(2):644–651. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.007
16. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* 2016;57:58–67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030
17. Morel H, Raynard B, d’Arhac M, et al. Prediagnosis weight loss, a stronger factor than BMI, to predict survival in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;126:55–63. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.005
18. Batchelor TJ, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(1):91–115. doi: 10.1093/ejcts/ezy301
19. Sytov AV, Zuzov SA, Kukosh MY, et al. Practical recommendations on nutritional support for cancer patients. *Malignant Tumors.* 2021;11(3s2-2):114–122. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-43
20. Khoronenko VE, Sergienko AD, Mandryka EA, et al. Assessment of nutritional status in cancer patients. *Difficult Patient.* 2018;16(5): 22–26. (In Russ).
21. Obukhova OA, Snegovoy AV, Kurmukov IA, et al. Nutritional status of cancer patients before antitumor treatment: a single-center prospective observational study. *Clin Nutrition Metabolism.* 2020;1(4):178–189. (In Russ). doi: 10.17816/clinutr64707
22. Yang J, Zhang Q, Wang X. Role of nutritional support for postoperative recovery of respiratory function in patients with primary lung cancer. *Oncol Lett.* 2018;16(5):5978–5982. doi: 10.3892/ol.2018.9348
23. Kaya SO, Akcam TI, Ceylan KC, et al. Is preoperative protein-rich nutrition effective on postoperative outcome in non-small cell lung cancer surgery? A prospective randomized study. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:14. doi: 10.1186/s13019-016-0407-1
24. Ding Q, Chen W, Gu Y, et al. Accelerated rehabilitation combined with enteral nutrition in the management of lung cancer surgery patients. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(2):274–279. doi: 10.6133/apjcn.202007\_29(2).0010
25. Lee SC, Lee JG, Lee SH, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications using preoperative controlling nutritional status (CONUT) score in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1):12385. doi: 10.1038/s41598-020-68929-9
26. Gul B, Metintas S, Ak G, et al. The relationship between nutritional status and prognosis in patients with locally advanced and advanced stage lung cancer. *Support Care Cancer.* 2021;29(6):3357–3365. doi: 10.1007/s00520-020-05856-5
27. Obukhova OA, Kurmukov IA, Yunaev GS. The role of nutritional support in the treatment of malignant neoplasms of the liver. *Clin Nutr Metabolism.* 2020;1(3):117–126. (In Russ). doi: 10.17816/clinutr54419
28. 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
29. Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open.* 2021;6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092
30. Khomyakov VM, Yermoshina AD. Correction of nutritional insufficiency in cancer patients using ready-made mixtures for oral nutrition (siping). *Res Practice Med.* 2015;2(3):82–88. (In Russ). doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-82-88
31. De Haan J, Renken RJ, Moshage Y, et al. Self-reported taste and smell alterations and the liking of oral nutritional supplements with sensory-adapted flavors in cancer patients receiving systemic antitumor treatment. *Support Care Cancer.* 2021;29(10):5691–5699. doi: 10.1007/s00520-021-06049-4

## ОБ АВТОРАХ

\* **Сергиенко Александра Дмитриевна**, к.м.н.;  
адрес: Россия, 115487, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8973-0055>;  
eLibrary SPIN: 6612-1481; e-mail: [sergienko.ad.91@gmail.com](mailto:sergienko.ad.91@gmail.com)

**Кононец Павел Вячеславович**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>;  
eLibrary SPIN: 9884-6940; e-mail: [p.kononets@ronc.ru](mailto:p.kononets@ronc.ru)

**Обухова Ольга Аркадьевна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>;  
eLibrary SPIN: 6876-7701; e-mail: [obukhova0404@yandex.ru](mailto:obukhova0404@yandex.ru)

## AUTHORS' INFO

\* **Aleksandra D. Sergienko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 24 Kashirskoe sh., 115478, Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8973-0055>;  
eLibrary SPIN: 6612-1481; e-mail: [sergienko.ad.91@gmail.com](mailto:sergienko.ad.91@gmail.com)

**Pavel V. Kononets**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>;  
eLibrary SPIN: 9884-6940; e-mail: [p.kononets@ronc.ru](mailto:p.kononets@ronc.ru)

**Olga A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>;  
eLibrary SPIN: 6876-7701; e-mail: [obukhova0404@yandex.ru](mailto:obukhova0404@yandex.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105625>

# Метаболические предикторы жизнеугрожающих состояний у больных в хроническом критическом состоянии

А.Е. Шестопапов<sup>1, 2</sup>, А.В. Яковлева<sup>1</sup>, О.Б. Лукьянец<sup>1</sup>, М.В. Петрова<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

Благодаря современному уровню развития медицины всё больше пациентов выживает после тяжёлых острых заболеваний. Однако при этом часть пациентов остаётся зависимой от систем жизнеобеспечения. Поэтому хроническое критическое состояние является актуальной проблемой пациентов отделения интенсивной терапии. Основой данного синдрома является дезадаптивная реакция на длительно существующие стрессовые факторы. В данном обзоре рассмотрены основные патофизиологические механизмы хронического критического состояния, а также развивающиеся вследствие этого метаболические нарушения. Проведен литературный поиск в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed, Scopus, а также российской библиографической системе РИНЦ. Интервал охвата — последние 20 лет. Акценты сделаны на системной воспалительной реакции, реакции гиперметаболизма-гиперкатаболизма, нарушениях углеводного, белкового и жирового обмена, развитии вторичной саркопении. В заключение также рассмотрены объём метаболического контроля и интенсивная нутритивно-метаболическая поддержка, являющаяся важной составляющей комплексного подхода к терапии хронического критического состояния.

**Ключевые слова:** хроническое критическое состояние; повреждение головного мозга; метаболизм; саркопения; нутритивная поддержка.

## Как цитировать

Шестопапов А.Е., Яковлева А.В., Лукьянец О.Б., Петрова М.В. Метаболические предикторы жизнеугрожающих состояний у больных в хроническом критическом состоянии // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 1. С. 38–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105625>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105625>

# Metabolic predictors of life-threatening conditions in patients in chronic critical illness

Aleksandr E. Shestopalov<sup>1, 2</sup>, Alexandra V. Yakovleva<sup>1</sup>, Oleg B. Lukyanets<sup>1</sup>, Marina V. Petrova<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

## ABSTRACT

Due to modern advances in medicine, more and more patients survive after severe acute diseases. However, some such patients remain dependent on life-support systems. Therefore, a chronic critical condition is an urgent problem for patients in the intensive care unit. The main syndrome of this complex is maladaptive responses to long-term existing stress factors. This review examines the main pathophysiological mechanisms of chronic critical illness, as well as the resulting metabolic disorders. A literature search was conducted in the English-language databases of medical and biological publications PubMed and Scopus, as well as the Russian bibliographic system RSCI. The coverage interval was the last 20 years. Emphasis was placed on the systemic inflammatory reaction; the reaction of hypermetabolism-hypercatabolism; disorders of carbohydrate, protein, and fat metabolism; and the development of secondary sarcopenia. In conclusion, the volume of metabolic control and intensive nutritional and metabolic support, which are critical components of a comprehensive approach to the treatment of chronic critical illness, are key considerations considered.

**Keywords:** chronic critical illness; brain damage; metabolism; sarcopenia; nutritional support.

## To cite this article

Shestopalov AE, Yakovleva AV, Lukyanets OB, Petrova MV. Metabolic predictors of life-threatening conditions in patients in chronic critical illness. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(1):38–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105625>

Received: 29.03.2022

Accepted: 19.05.2022

Published: 23.05.2022



## АКТУАЛЬНОСТЬ

В 1985 г. К. Girard и Т.А. Raffin впервые описали особенности больных, длительно находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и ввели термин «хронические критические больные» (chronically critically ill) [1]. В последующем разными авторами были введены термины prolonged critical illness, protracted critical illness, которые означали длительное или продлённое критическое состояние (G. Van den Berghe и соавт., 1998) [2, 3]. Из общего числа пациентов ОРИТ от 6 до 10% составляют больные с синдромом хронического критического состояния (ХКС). Следует отметить, что доля данной категории больных в ОРИТ за последние годы имеет тенденцию к увеличению [2–5].

Строгие определения хронического критического заболевания различаются. Одно из них — требование искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) в течение 21 дня или более [6]. По оценкам, у 5–10% пациентов, которым требуется ИВЛ как часть их начального заболевания, в дальнейшем разовьётся хроническое критическое заболевание. Более чем у трети пациентов после сепсиса и в частности после абдоминального сепсиса развивается ХКС [7, 8], а по данным канадских авторов, это состояние развивается у каждого шестого пациента интенсивной терапии [9]. Общая распространённость оценивается в 34,4 случая на 100 000 населения, а по данным японских авторов, достигает 42,0 случая на 100 000 населения (при этом данный показатель неуклонно увеличивается с возрастом, достигая 109,6 случая на 100 000 населения в возрасте старше 85 лет) [10].

Для оценки физических методик нами проведён литературный поиск в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed, библиографической и реферативной базе данных Scopus, а также российской библиографической системе РИНЦ. Интервал охвата — последние 20 лет.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

В настоящее время понятие ХКС описывает пациентов ОРИТ, переживших критическое состояние и нуждающихся в длительном проведении интенсивной терапии — замещении или поддержании жизненных функций.

ХКС представляет следующую совокупность особых нарушений гомеостаза и метаболизма:

- длительная интенсивная терапия с зависимостью от ИВЛ и выполнение трахеостомии;
- развитие нутритивно-метаболической недостаточности по типу квашиоркора (недоедание, катаболизм белков, гипоальбуминемия и анасарка, гипергликемия, вызванная стрессом, гиперрезорбция костей и дефицит витамина D);

- иммунная дисфункция с повышенной восприимчивостью к инфекциям;
- нарушение функции нейроэндокринных осей (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система и гипоталамо-гипофизарно-гонадотропная система);
- критическая полинейропатия и миопатия с сопутствующим истощением тяжелой степени;
- развитие пролежней и нарушение заживления ран из-за недостаточности питания, длительной гиподинамии и недержания мочи;
- нейрокогнитивная дисфункция, включая кому, делирий и депрессию.

Эти проявления являются результатом метаболических нарушений, характерных не только для ХКС, но и общей популяции пациентов ОРИТ, в том числе острых критических состояний.

Несмотря на многочисленные исследования, касающиеся патофизиологии ХКС, до настоящего времени единого представления о них не сложилось. Тем не менее в основе лежат прежде всего метаболические нарушения. В основе патофизиологии синдрома ХКС рассматриваются и сдвиги в функции аденогипофиза: изменение секреции тиреотропина и пролактина — снижение уровня тиреоидных гормонов. Существует теория аллостаза, в качестве основного механизма предполагаются нейроэндокринные изменения, патогенетические сдвиги в обмене витамина D и метаболизма костной ткани; патология, сопряженная с индукцией системной воспалительной реакции; изменения в балансе про- и противовоспалительных медиаторов с негативными эффектами в виде церебральной дисфункции, мышечной слабости, нутритивной недостаточности.

Метаболическую цепочку при ХКС можно рассмотреть как последовательное развитие в ответ на агрессию следующих реакций: аллостаз (гомеостаз) — в ответ на агрессию происходит выброс провоспалительных цитокинов, промежуточный метаболизм — биохимический распад молекул глюкозы и липидов, сопровождающийся выработкой энергии в виде молекул аденозинтрифосфата, нарушение всех видов обмена — ХКС.

Признаки ХКС:

- 1) питательная недостаточность (снижение клеточной массы, кахексия);
- 2) остеопороз, дефицит витамина D;
- 3) гипергликемия;
- 4) нейроэндокринные нарушения;
- 5) полинейропатия, миопатия;
- 6) пролежни, медленное заживление ран;
- 7) инфекционные осложнения;
- 8) органная/полиорганная недостаточность;
- 9) депрессия;
- 10) ИВЛ, трахеостома.

По современным представлениям ведущую роль в формировании критического состояния, всей цепи характерных патофизиологических реакций, в том числе

и полиорганной недостаточности, играет системная воспалительная реакция.

Ответ организма на стресс включает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической нервной систем, сопровождающуюся повышенной секрецией гормонов надпочечника, и состоит из воспаления и активации иммунной системы. Выброс в системный кровоток большого количества различных гормонов оказывает прямое влияние на функциональное состояние органов и систем, основные метаболические процессы [11].

Наряду с нарушениями нейроэндокринной регуляции в формировании системной воспалительной реакции определяющую роль играет повышенный синтез цитокинов. В последнее время многие исследователи выделяют особый определенный эндотип, который чаще всего приводит к развитию ХКС. Данный эндотип характеризуется ранней гипервоспалительной реакцией с персистирующим воспалением и иммуносупрессией [12]. Имеются явные отличия в маркерах воспаления, окислительного стресса, метаболизма аминокислот и изменений в микробиоме кишечника [13]. Такие пациенты имеют более высокий уровень биомаркеров воспаления (интерлейкины-6, -8; белок, индуцированный гамма-интерфероном; моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), иммуносупрессии (интерлейкин-10, растворимый лиганд запрограммированной клеточной смерти-1), стрессового метаболизма (С-реактивный белок, глюкагоноподобный пептид-1) и ангиогенеза (ангиопоэтин-2, фактор роста эндотелия сосудов, фактор стромальных клеток-1) [14–16].

Хотя синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (Post Intensive Care Syndrome, PICS) не является специфичным и наблюдается при ряде состояний, включая сепсис, травму, распространённый онкологический процесс и хронические воспалительные заболевания, большинство авторов поддерживают идею главенствующей роли данного синдрома в развитии ХКС. Так, например, в обзоре 2012 г. Центр исследования сепсиса и критических заболеваний Университета Флориды определил его как клинический эндотип, лежащий в основе фенотипа ХКС [17]. PICS представляет собой общий уникальный иммунологический эндотип, обусловленный постоянным высвобождением эндогенных аларминов, образующихся либо из микробных продуктов, либо из поврежденных в результате клеточного стресса тканей [7, 17]. Считается, что алармины также хронически высвобождаются в результате продолжающегося окислительного и митохондриального повреждения в почках, лёгких и кишечнике пациентов с ХКС, способствуя продолжению слабовыраженного воспаления после сепсиса [18, 19].

Также важно отметить, что эндотип PICS дает представление о нарушении регуляции иммунитета и дисфункциональной экстренной миелопоэтической реакции, наблюдаемой у пациентов с ХКС после сепсиса [17]. Острая инфекция инициирует мобилизацию зрелых миелоидных клеток, что приводит к истощению запасов костного

мозга и последующему высвобождению более незрелых популяций. Однако при стойкой слабой передаче сигналов, наблюдаемой при хронических воспалительных состояниях, таких как поздний сепсис или злокачественное новообразование, наблюдается сдвиг в сторону мобилизации и патологической активации незрелых миелоидных популяций. Длительное течение подобного процесса способствует распространению персистирующего воспаления и ослабляет адаптивный иммунный ответ посредством подавления Т-клеток [19]. Транскриптомные паттерны у выживших после сепсиса выявляют продолжающуюся иммунную дискразию на уровне транскриптома лейкоцитов крови, согласующуюся с персистирующим воспалением и иммуносупрессией [20]. Также в течении сепсиса прогностическим фактором может служить соотношение «нейтрофилы — лимфоциты». По данным W. Linling и соавт., уже на седьмой день острого процесса высокое количество нейтрофилов на фоне прогрессивного снижения числа лимфоцитов коррелирует с развитием ХКС в исходе септического процесса [21].

Постагрессивная реакция организма, включающая нейроэндокринные сдвиги и патологическую активность медиаторов воспаления, обуславливает нарушения макро- и микроциркуляции, гемодинамики, всех видов обмена (белкового, углеводного, липидного), активации коагуляционных систем. Постагрессивные нарушения метаболизма объединяют в единый синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма [19]. Этот синдром — неспецифическая системная ответная реакция организма на повреждение различной этиологии, характеризующаяся дисрегуляторными изменениями в системе «анаболизм — катаболизм», резким увеличением потребности в донаторах энергии и пластического материала, ростом реальной энергопотребности и параллельным развитием патологической толерантности тканей организма к обычным нутриентам. Поэтому несмотря на раннее адекватное научно обоснованное питание в ОРИТ, у пациентов в ХКС наблюдаются стойкое воспаление и иммуносупрессия, а имеющиеся концепции нутритивной поддержки могут улучшить лишь краткосрочные результаты [22]. Основными показателями метаболизма, свидетельствующими о наличии у пациента ХКС, являются нарушения белкового обмена (гипоальбуминемия, гипопроотеинемия и снижение уровня трансферрина), нарушения ионного обмена (снижение концентрации магния и железа), развивающиеся вследствие продолжающихся процессов гиперметаболизма-гиперкатаболизма с момента первичного повреждения [23]. При этом характерным нутритивным признаком ХКС является развивающаяся в исходе PICS общая устойчивость к анаболическому эффекту пищевых добавок. В конечном счете мы имеем дело с нисходящей фенотипической спиралью, для которой характерны прогрессирующее кахексии и мышечной слабости, снижение способности к реабилитации, а также стойкий катаболизм на фоне вялотекущего

воспаления с неспособностью вернуться к нормальному гомеостазу и повышенные расходы энергии [24].

В основе нарушений белкового обмена при ХКС лежит нарушение внутриорганной циркуляции кислот. При этом ведущую роль играют взаимодействия «скелетная мускулатура — печень» и «мускулатура — кишечник». Из-за распада белка скелетной мускулатуры поддерживается отрицательный азотистый баланс, что клинически проявляется прогрессирующей потерей массы тела, а в результате снижения концентрации белков в крови (в частности, альбумина) может нарастать отёчный синдром. Во время септических состояний скорость распада и выделения аминокислот из скелетной мышцы может в 3–5 раз превышать нормальные значения. При этом увеличение уровня мочевины и, как следствие, возрастающая потеря азота обусловлены компенсаторным повышением печеночной дезаминации [19, 25].

Таким образом, при развитии постагрессивной реакции формируется аминокислотный шунт «мышца — печень» [26]. Повышение белкового метаболизма в скелетной мускулатуре (в частности, выброс аланина) приводит к усилению синтеза белков острой фазы и глюконеогенеза в печени. Кроме того, при катаболизме мышечной, а также лёгочной ткани повышается концентрация глутамина. Поступление этой молекулы в печень приводит к активации системы купферовских клеток и продукции цитокинов [27].

Кроме перечисленного, углеродный каркас глутамина служит главным источником энергии для быстроделющихся клеток, таких как кишечная слизистая, альвеолоциты, делящиеся лимфоциты. Глутамин служит главным переносчиком азота из скелетной мускулатуры во внутренние органы [28]. Основным местом метаболизма глутамина является желудочно-кишечный тракт, в котором ассимилируется до 30% циркулирующего глутамина. Дефицит глутамина в критических состояниях ведёт к разрушению кишечного барьера [29].

Таким образом, гиперметаболизм у пациентов при стрессе, обусловленном повреждением или инфекцией, связан с увеличением мышечного протеолиза, повышенным образованием мочевины в печени, увеличением продукции глюкозы и мобилизации жира. У пациентов с травмой и сепсисом обнаруживается увеличивающаяся скорость катаболизма белка с более умеренным увеличением синтеза острофазных белков, при этом сохраняется отрицательный баланс азота. Внутривенные инфузии достаточного количества аминокислот частично увеличивают скорость белкового синтеза, но степень катаболизма белка, как было отмечено выше, оказывается нечувствительной к парентеральному питанию.

Диагностика синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма на сегодняшний день может проводиться с помощью ряда клинических, функциональных, биохимических параметров. Однако большинство из них не являются рутинными и широко не используются в клинической

практике. Наиболее часто для оценки истинных потерь белка применяются показатели экскреции азота с мочой и азотистого баланса.

Потери азота с мочой менее 5 г в сутки соответствуют незначительной выраженности реакций белкового катаболизма. Экскреция от 5 до 10 г характерна для больных с умеренно выраженным катаболизмом. Тяжелая катаболическая реакция характеризуется потерями азота с мочой более 10 г в сутки, что соответствует потере более 62 г белка. В качестве полезного биомаркера белкового метаболизма, используемого в диагностических и прогностических целях у пациентов ОРПТ, J. Khan и соавт. предлагают измерение 24-часовой экскреции креатинина с мочой [30].

### Нарушение метаболизма липидов

На фоне изменения гормонального статуса во время тяжелого стресса происходит мобилизация запасов триглицеридов. В данном процессе участвуют как катехоламины, так и провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1 [31]. Однако выброс жирных кислот чаще всего превышает энергопотребности больного. Свободные жирные кислоты ретерифицируются в триглицериды (ТГ) в печени, что может привести к стеатозу, и преобразуются в липопротеины очень низкой плотности. Тем не менее в критических состояниях выведение ТГ из печени также повышается. Поэтому в ряде случаев (например, после травм или обширных операций) концентрация ТГ в плазме крови может оставаться в пределах нормы или даже быть чуть снижена. В других ситуациях (например, при сепсисе) за счет высокого действия цитокинов и развивающейся инсулинорезистентности механизм выведения ТГ тормозится, и в биохимическом анализе крови мы видим значительное превышение данного показателя. Плазменные концентрации холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности также снижаются при стрессе. Таким образом, повышение концентрации липопротеинов очень низкой плотности может отчасти выполнять роль защитного механизма [5, 32].

Основные цитокины, участвующие в изменениях метаболизма в ответ на повреждение тканей, — это ФНО- $\alpha$  и интерлейкин-1, -3 и -6. ФНО- $\alpha$  оказывает серьезное влияние на развитие анорексии и потерю жировой ткани. Введение ФНО- $\alpha$  индуцирует у лабораторных животных кахексию с анорексией и истощение адипозной ткани. Этот цитокин также вовлечен в возникновение инсулинорезистентности путем подавления фосфоорилазы рецепторов [33]. Интерлейкин-1 имеет такой же механизм действия, что и ФНО- $\alpha$ , который проявляется подавлением активности липопротеинлипазы и увеличением внутриклеточного липолиза. Интерлейкин-6 является важным модулятором метаболизма человека и способен стимулировать липолиз и окисление жиров, не вызывая гипертриглицеридемии.

Изменения в метаболизме липидов, вызванные травмой, являются результатом сложных взаимодействий, включающих центральную нервную систему, гормоны, воспалительные медиаторы и периферические гормоны. Только недавно было показано, что рецепторы адипозной ткани играют важную роль в интенсивном липолизе, наблюдаемом при метаболическом ответе на стресс. Стимуляция этих рецепторов увеличивает концентрации циклического аденозинмонофосфата, что, в свою очередь, стимулирует активность гормоночувствительной липазы.

Из-за сниженного потребления жиров и изменений в липидном метаболизме, часто наблюдаемом в стрессовых ситуациях, коррекцию нарушений липидного обмена у пациентов в критических состояниях необходимо проводить с помощью соответствующей нутритивной терапии [1, 34].

### Нарушение обмена углеводов

Основными механизмами, влияющими на метаболизм углеводов, являются, с одной стороны, альфа-адренергическая супрессия, развивающаяся в результате выделения инсулина в острой шоковой фазе, а с другой — развитие инсулинорезистентности в последующем периоде.

Во время острофазной работы адреналина, норадреналина и кортизола не наблюдается патологического рефрактерного глюконеогенеза. Аминокислоты вследствие прогрессирования мышечного протеолиза (цикла «аланин — глюкозо-6-фосфат») мобилизуются из скелетной мускулатуры и транспортируются в печень для синтеза глюкозы и медиаторов системного повреждения [35]. Отмечается увеличение активности процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, причем введение экзогенной глюкозы и инсулина никак не сказывается на скорости биохимических реакций. Основными субстратами для глюконеогенеза являются лактат, глутамин, аланин, глицин, серин и глицерол. Несмотря на повышенную продукцию глюкозы гепатоцитами, синтез инсулина не увеличивается, что и приводит к возникновению спонтанной гипергликемии [36].

При развитии ХКС развивается рефрактерный глюконеогенез или же инсулинорезистентность. Главной причиной этого является иммобилизация пациента, при которой мышечная ткань в отсутствие физической нагрузки не увеличивает ассимиляцию глюкозы, тем самым сохраняя повышенный уровень глюкозы [37].

Тем не менее снижение инсулиностимулированного глюкозного потребления в скелетных мышцах и жировой ткани компенсируется резким повышением общего потребления глюкозы, при этом основной реципиент глюкозы — мононуклеарная фагоцитарная система печени, селезёнки и подвздошной кишки. В целом возросшее периферическое потребление глюкозы при критических состояниях снижает роль повышенной выработки глюкозы в печени, на которую не влияет экзогенная глюкоза.

В обычном состоянии процессы глюконеогенеза и гликогенолиза — компоненты синтеза глюкозы в печени — замедляются под действием инсулина. Повышенный сывороточный уровень инсулина в комбинации с ослабленным периферическим потреблением глюкозы и её повышенным производством в печени вызывают при критических состояниях инсулиновую резистентность [38].

Во многих исследованиях [39–41] было показано, что вне зависимости от начального источника стресса, будь то сепсис, ожоговая травма и пр., высокие фармакологические дозы инсулина помогают преодолеть инсулинорезистентность, а также восстановить и другие звенья обмена.

Инсулинотерапия в этих условиях не только снижает белковый катаболизм, но также способствует поддержанию нормального уровня глюкозы в крови, снижает липолиз, улучшает сердечную функцию при сердечной недостаточности, улучшает экскрецию из организма соли и жидкости и, как было показано, улучшает результаты лечения при критических состояниях.

Инсулинотерапия для поддержания нормального уровня глюкозы в крови, как было установлено, является существенной частью лечения пациента в критическом состоянии.

Следует отметить, что при переходе из острой фазы критического состояния в ХКС больной обычно проходит этап, определяемый как длительное острое критическое заболевание (Prolonged Acute Critical Illness, PACI). При длительном течении острого критического состояния нарастает аллостатическая нагрузка, и воспаление не удается снизить даже при отсутствии начальной агрессии. Признаки PACI можно распознать примерно через 3–10 дней после острого состояния, и они отражают резкое изменение функций нейроэндокринной системы. В то время как острое состояние характеризуется усиленным нейроэндокринным возбуждением, PACI отличается снижением активности гипоталамуса и передней доли гипофиза. Гормональные рефлексы продемонстрированы при комбинированном тестировании гипоталамо-гипофизарной стимуляции. Гиперкортизолизм сохраняется, несмотря на низкие уровни АКТГ, благодаря прямой гуморальной стимуляции надпочечников (например, через эндотелин-1). Снижаются уровни соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1. Уровни ТТГ, Т4 и Т3 снижены, что согласуется с синдромом нетиреоидного заболевания, которое до недавнего времени считали формой центрального гипотиреоза с высоким риском проведения специфической терапии. Гипогонадотропный гипогонадизм также относится к особенностям PACI, который может еще больше усилить катаболизм и плохое удержание азота.

Таким образом, организм не переносит аллостатическую перегрузку, что приводит к развитию фенотипа стойкой органной дисфункции, катаболизма, инсулинорезистентности.

## САРКОПЕНИЯ В КОНЦЕПЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Термин «саркопения» впервые был предложен в 1997 г. для обозначения феномена потери мышечной массы с возрастом [42]. Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма предложила определять саркопению при снижении мышечной массы более двух стандартных отклонений по сравнению с молодыми здоровыми лицами того же пола и этнической принадлежности. В настоящее время саркопения описывается как синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц с риском неблагоприятных последствий, таких как физическая нетрудоспособность, плохое качество жизни и смерть [43].

Выделяют следующие стадии саркопении [44]:

- первая (преахексия) — снижение мышечной массы;
- вторая — снижение мышечной массы и мышечной силы или функциональных возможностей;
- третья (тяжелая форма) — снижение всех трех параметров.

На сегодняшний день силу мышц оценивают при выполнении теста на силу сжатия динамометра, подъёма со стула или из положения приседания и при определении пикового респираторного объёма (межрёберные мышцы). Однако данные методы зачастую невозможно применить для пациентов в силу тяжести ХКС, низкого уровня сознания, а также когнитивных нарушений.

Большое клиническое и научное значение имеет определение количества мышечной массы. Согласно документу EWGSOP (European working group on sarcopenia in older people), для оценки мышечной массы человека возможно использовать следующие методы: антропометрия, определение общего содержания калия в организме, компьютерная томография, магнитная резонансная томография, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия, биоимпедансометрия [43, 45].

Масса скелетной мускулатуры начинает уменьшаться у здоровых женщин и мужчин примерно в возрасте 45 лет [46, 47] с увеличением функциональных нарушений и инвалидности, возникающих позже, и при первичной саркопении, возникающей у некоторых пациентов с возрастом [47]. Однако, как показано в работе исследователей J. Khan и соавт., саркопения у тяжелобольных может развиваться в течение короткого срока — от двух до четырёх месяцев [30]. При этом авторы отмечают, что быстрая потеря мышечной массы является вторичной по отношению к иммобилизации. С одной стороны, отсутствие мышечной нагрузки приводит к потере мышечной массы из-за отсутствия синтеза белка и нормального его расщепления. Однако в катаболизм белка вносят свой вклад продолжающийся сепсис с некротизирующей миопатией, периоды недоедания (часто для проведения процедур)

и инсулинорезистентность, которая частично связана с меньшим потреблением глюкозы мышцами. При этом на фоне истощения и вновь приобретённой вторичной саркопении более вероятно возникновение внутрибольничных инфекций [48], что вызывает порочный круг.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Традиционно при лечении пациентов в ХКС все усилия были сосредоточены на респираторной поддержке и отлучении от ИВЛ. В настоящее время ведущей парадигмой является системный взгляд на ХКС с особым вниманием к коррекции метаболических нарушений и нутритивной поддержке [49], важными аспектами качественного обеспечения которой являются диагностика и мониторинг нутритивного статуса и метаболизма. Необходимо оценивать питательный статус больного с применением современных методов: биоимпедансометрия (состав тела), индекс массы тела, антропометрические измерения, определение потребности в энергии с помощью метода непрямой калориметрии. Важен мониторинг ряда клинико-биохимических исследований: общий белок, альбумины, трансферрин, печёночные пробы. Для выбора метода нутритивной поддержки и пути его реализации огромное значение имеет определение функционального состояния желудочно-кишечного тракта: парентеральное, энтеральное или смешанное питание.

Для успешного ведения таких пациентов, получения максимальной пользы и предотвращения ятрогенных осложнений следует соблюдать технологию питания. Также необходимо регулярно контролировать массу тела с пониманием того, что её колебания часто могут быть вызваны наличием отёков или применением мочегонных средств и не зависеть от изменений тощей массы тела. Аналогично нужно дифференцированно подходить к оценке уровня сывороточного альбумина и преальбумина. Следует понимать, что они могут не напрямую отражать статус питания. Часто развивающаяся гипофосфатемия указывает на синдром возобновления питания и (или) дефицит витамина D. Фосфат должен восполняться в любом случае — энтерально или парентерально. При подозрении на синдром возобновления питания следует начинать постепенное введение пищевых субстратов. При этом общую калорийность вводимых питательных смесей необходимо снизить (начиная с 10 ккал/кг/сут), увеличив процентное содержание углеводов (50–60%). Витамин D следует назначать во всех случаях гипофосфатемии из-за высокой распространённости дефицита витамина D среди всех больных, находящихся в ХКС. Однако при применении дополнительных минеральных и витаминных комплексов особое внимание следует уделять признакам гипералиментации [49–52].

Чтобы оптимизировать потребление белка, следует регулярно контролировать уровень мочевины. Клинически значимым считается повышение уровня азота мочевины

(70 мг/дл) или аммиака (70 г/дл). В тактике врача выявление данных показателей, особенно с тенденцией к увеличению, должно немедленно корректироваться снижением потребляемого белка и (или) увеличением гидратации. Для избегания недостатка белка в питании следует периодически определять азотистый баланс.

Функциональные пробы печени следует контролировать на холестаза или трансаминазы.

Особое значение имеет контроль гипергликемии. Многочисленными исследованиями убедительно доказано прямое негативное влияние гипергликемии на результаты лечения данной категории больных. Современный протокол включает [50–52]:

- наличие пакета с 10% декстрозой у постели пациента для предотвращения гипогликемии;
- непрерывное обучение медсестер важности строгого контроля гликемии, действия инсулина и распознавания значительной гипо- или гипергликемии с соответствующими корректирующими действиями;
- применение кратких дневных протоколов интенсивной инсулинотерапии при возникновении тяжелой гипергликемии;
- принятие во внимание феномена глюкотоксичности: когда соответствующее повышающее титрование инсулина не влияет на гипергликемию, уровень глюкозы в крови управляется одновременным снижением углеводов энтерального/парентерального питания и увеличением инсулина.

При использовании энтерального питания следует оценивать переносимость смесей для такого питания, включая метеоризм, боль, рвоту и диарею.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХКС — это состояние аллостатической перегрузки. Если в остром состоянии реакция организма на стресс является естественной, адаптивной, то при ХКС становится дезадаптивной. ХКС представляет собой целый патофизиологический комплекс — синдром, в который входят не только зависимость от аппарата ИВЛ, но и системная воспалительная реакция, полиорганная недостаточность, вторичная саркопения, синдром

гиперметаболизма-гиперкатаболизма, белково-энергетическая недостаточность. Для полноценной коррекции этих метаболических нарушений, наряду с терапией основного заболевания, инфекционных процессов, необходимо проведение интенсивной метаболической поддержки, которая включает в себя адекватное субстратное и энергетическое обеспечение, дополнительное введение глутамина, применение микронутриентов и витаминных комплексов, строго контролируемый водно-электролитный баланс, строгий гликемический контроль.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы 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: А.Е. Шестопалов, А.В. Яковлева — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи; О.Б. Лукьянец — поисково-аналитическая работа; М.В. Петрова — редактирование текста статьи, общее руководство.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** A.E. Shestopalov, A.V. Yakovleva — search and analytical work, writing the article; O.B. Lukyanets — search and analytical work; M.V. Petrova — editing the article, general guidance. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Girard K., Raffin T.A. The chronically critically ill: to save or let die? // *Respir Care*. 1985. Vol. 30, N 5. P. 339–347.
2. Van den Berghe G., de Zegher F., Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms // *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. Vol. 83, N 6. P. 1827–1834. doi: 10.1210/jcem.83.6.4763
3. Van den Berghe G., Wouters P., Carlsson L., et al. Leptin levels in protracted critical illness: effects of growth hormonesecretagogues and thyrotropin-releasing hormone // *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. Vol. 83, N 9. P. 3062–3070. doi: 10.1210/jcem.83.9.5120
4. Carson S.S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill // *Respir Care*. 2012. Vol. 57, N 6. P. 848–856. doi: 10.4187/respcare.01736
5. Maguire J.M., Carson S.S. Strategies to combat chronic critical illness // *Curr Opin Crit Care*. 2013. Vol. 19, N 5. P. 480–487. doi: 10.1097/MCC.0b013e328364d65e
6. MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S., et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRS consensus conference // *Chest*. 2005. Vol. 128, N 6. P. 3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937

7. Fenner B.P., Darden D.B., Kelly L.S., et al. Immunological Endotyping of Chronic Critical Illness After Severe Sepsis // *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 7. P. 616694. doi: 10.3389/fmed.2020.616694
8. Cox M.C., Brakenridge S.C., Stortz J.A., et al. Abdominal sepsis patients have a high incidence of chronic critical illness with dismal long-term outcomes // *Am J Surg*. 2020. Vol. 220, N 6. P. 1467–1474. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.016
9. Bagshaw S.M., Stelfox H.T., Iwashyna T.J., et al. Timing of onset of persistent critical illness: a multi-centre retrospective cohort study // *Intensive Care Med*. 2018. Vol. 44, N 12. P. 2134–2144. doi: 10.1007/s00134-018-5440-1
10. Ohbe H., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Epidemiology of chronic critical illness in Japan: a nationwide inpatient database study // *Crit Care Med*. 2020. Vol. 49, N 1. P. 70–78. doi: 10.1097/CCM.0000000000004723
11. Зингеренко В.Б. Современные представления о нарушении обмена веществ у больных, находящихся в критических состояниях // *Вопросы питания*. 2008. Т. 77, № 4. С. 26–32.
12. Brakenridge S.C., Wang Z., Cox M., et al. Distinct immunologic endotypes are associated with clinical trajectory after severe blunt trauma and hemorrhagic shock // *J Trauma Acute Care Surg*. 2021. Vol. 90, N 2. P. 257–267. doi: 10.1097/TA.0000000000003029
13. Horn D.L., Bettcher L.F., Navarro S.L., et al. Persistent metabolomic alterations characterize chronic critical illness after severe trauma // *J Trauma Acute Care Surg*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 35–45. doi: 10.1097/TA.0000000000002952
14. Darden D.B., Brakenridge S.C., Efron P.A., et al. Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) in Chronic Critical Illness (CCI) After Surgical Sepsis // *Ann Surg*. 2021. Vol. 274, N 4. P. 664–673. doi: 10.1097/SLA.0000000000005067
15. Marchioni A., Tonelli R., Sdanganelli A., et al. Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting // *Pulmonology*. 2020. Vol. 26, N 3. P. 151–158. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.09.006
16. Brakenridge S.C., Moore F.A., Mercier N.R., et al. Persistently elevated glucagon-like peptide-1 levels among critically ill surgical patients after sepsis and development of chronic critical illness and dismal long-term outcomes // *J Am Coll Surg*. 2019. Vol. 229, N 1. P. 58–67.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.04.014
17. Darden D.B., Kelly L.S., Fenner B.P., et al. Dysregulated immunity and immunotherapy after sepsis // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 8. P. 1742. doi: 10.3390/jcm10081742
18. Mira J.C., Cuschieri J., Ozrazgat-Baslanti T., et al. The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level-one trauma centers // *Crit Care Med*. 2017. Vol. 45, N 12. P. 1989–1996. doi: 10.1097/CCM.0000000000002697
19. Mira J.C., Gentile L.F., Mathias B.J., et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome // *Crit Care Med*. 2017. Vol. 45, N 2. P. 253–262. doi: 10.1097/CCM.0000000000002074
20. Darden D.B., Ghita G.L., Wang Z., et al. Chronic critical illness elicits a unique circulating leukocyte transcriptome in sepsis survivors // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 15. P. 3211. doi: 10.3390/jcm10153211
21. Lingling W., Rui C., Jiahui D., Zhenhui G. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in the progression of sepsis to chronic critical illness in elderly patients // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021. Vol. 33, N 11. P. 1291–1295. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210628-00952
22. Rosenthal M.D., Bala T., Wang Z., et al. Chronic critical illness patients fail to respond to current evidence-based intensive care nutrition secondarily to persistent inflammation, immunosuppression, and catabolic syndrome // *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2020. Vol. 44, N 7. P. 1237–1249. doi: 10.1002/jpen.1794
23. Петрова М.В., Сергеев И.В., Шестопапов А.Е., Лукьянец О.Б. Метаболические нарушения у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, обусловленном последствиями черепно-мозговой травмы // *Вопросы питания*. 2021. Т. 90, № 4. С. 103–111. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-103-111
24. Rosenthal M.D., Vanzant E.L., Moore F.A. Chronic critical illness and peds nutritional strategies // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 11. P. 2294. doi: 10.3390/jcm10112294
25. Carson S.S., Bach P.B. The epidemiology and costs of chronic critical illness // *Crit Care Clin*. 2002. Vol. 18, N 3. P. 461–476. doi: 10.1016/s0749-0704(02)00015-5
26. Carson S.S., Bach P.B., Brzozowski L., Leff A. Outcomes after long-term acute care. An analysis of 133 mechanically ventilated patients // *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. Vol. 159, N 5–1. P. 1568–1573. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9809002
27. Cox C.E. Persistent systemic inflammation in chronic critical illness // *Respir Care*. 2012. Vol. 57, N 6. P. 859–864. doi: 10.4187/respcare.01719
28. Cox C.E., Martinu T., Sathy S.J., et al. Expectations and outcomes of prolonged mechanical ventilation // *Crit Care Med*. 2009. Vol. 37, N 11. P. 2888–2894. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ab86ed
29. Cox C.E., Docherty S.L., Brandon D.H., et al. Surviving critical illness: acute respiratory distress syndrome as experienced by patients and their caregivers // *Crit Care Med*. 2009. Vol. 37, N 10. P. 2702–278. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6f64a
30. Khan J., Bath K., Hafeez F., et al. Creatinine excretion as a determinant of accelerated skeletal muscle loss with critical illness // *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018. Vol. 46, N 4. P. 311–315. doi: 10.5152/TJAR.2018.60437
31. Daly B.J., Rudy E.B., Thompson K.S., Happ M.B. Development of a special care unit for chronically critically ill patients // *Heart Lung*. 1991. Vol. 20, N 1. P. 45–51.
32. Daly B.J., Douglas S.L., Kelley C.G., et al. Trial of a disease management program to reduce hospital readmissions of the chronically critically ill // *Chest*. 2005. Vol. 128, N 2. P. 507–517. doi: 10.1378/chest.128.2.507
33. Douglas S.L., Daly B.J., Kelley C.G., et al. Impact of a disease management program upon caregivers of chronically critically ill patients // *Chest*. 2005. Vol. 128, N 6. P. 3925–3936. doi: 10.1378/chest.128.6.3925
34. Hollander J.M., Mechanick J.I. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome // *Nutr Clin Pract*. 2006. Vol. 21, N 6. P. 587–604. doi: 10.1177/0115426506021006587
35. MacIntyre N.R. Chronic critical illness: the growing challenge to health care // *Respir Care*. 2012. Vol. 57, N 6. P. 1021–1027. doi: 10.4187/respcare.01768
36. MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S., et al. National Association for Medical Direction of Respiratory C. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference // *Chest*. 2005. Vol. 128, N 6. P. 3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937

37. McEwen B.S. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load // *Ann N Y Acad Sci*. 1998. Vol. 840. P. 33–44. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
38. Schulman R.C., Mechanick J.I. Metabolic and nutrition support in the chronic critical illness syndrome // *Respir Care*. 2012. Vol. 57, N 6. P. 958–977. doi: 10.4187/respcare.01620
39. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients // *N Engl J Med*. 2001. Vol. 345, N 19. P. 1359–1367. doi: 10.1056/NEJMoa011300
40. Mizock B.A. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001. Vol. 15, N 4. P. 533–535. doi: 10.1053/beem.2001.0168
41. Gore D.C., Chinkes D., Hegggers J., et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury // *J Trauma*. 2001. Vol. 51, N 3. P. 540–544. doi: 10.1097/00005373-200109000-00021
42. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance // *J Nutr*. 1997. Vol. 127, Suppl. 5. P. 990S–991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S
43. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer 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
44. Cruz-Jentoft A.J., Landi F., Schneider S.M., et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) // *Age Ageing*. 2014. Vol. 43, N 6. P. 748–759. doi: 10.1093/ageing/afu115
45. Looijaard W.G.P.M., Stapel S.N., Dekker I.M., et al. Identifying critically ill patients with low muscle mass: Agreement between bioelectrical impedance analysis and computed tomography // *Clin Nutr*. 2020. Vol. 39, N 6. P. 1809–1817. doi: 10.1016/j.clnu.2019.07.020
46. Janssen I., Heymsfield S.B., Wang Z., Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr // *J Appl Physiol* (1985). 2000. Vol. 8, N 1. P. 81–88. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81
47. Janssen I., Baumgartner R.N., Ross R., et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability in older men and women // *Am J Epidemiol*. 2004. Vol. 159, N 4. P. 413–421. doi: 10.1093/aje/kwh058
48. Cosqueric G., Sebag A., Ducolombier C., et al. Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly // *Br J Nutr*. 2006. Vol. 96, N 5. P. 895–901. doi: 10.1017/bjn20061943
49. Крылов К.Ю., Гречко А.В., Петрова М.В., и др. Нутритивно-метаболическая терапия у пациентов в хроническом критическом состоянии после церебральной катастрофы: пособие для врачей. Москва: Грин Принт, 2018. 40 с.
50. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, N 1. P. 48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
51. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутя, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 793 с.
52. Руководство по клиническому питанию / под ред. В.М. Луфта. Санкт-Петербург: Арт-Экспресс, 2016. 432 с.

## REFERENCES

1. Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care*. 1985;30(5):339–347.
2. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1827–1834. doi: 10.1210/jcem.83.6.4763
3. Van den Berghe G, Wouters P, Carlsson L, et al. Leptin levels in protracted critical illness: effects of growth hormonesecretagogues and thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(9):3062–3070. doi: 10.1210/jcem.83.9.5120
4. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir Care*. 2012;57(6):848–856. doi: 10.4187/respcare.01736
5. Maguire JM, Carson SS. Strategies to combat chronic critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(5):480–487. doi: 10.1097/MCC.0b013e328364d65e
6. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest*. 2005;128(6):3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937
7. Fenner BP, Darden DB, Kelly LS, et al. Immunological Endotyping of Chronic Critical Illness After Severe Sepsis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:616694. doi: 10.3389/fmed.2020.616694
8. Cox MC, Brakenridge SC, Stortz JA, et al. Abdominal sepsis patients have a high incidence of chronic critical illness with dismal long-term outcomes. *Am J Surg*. 2020;220(6):1467–1474. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.016
9. Bagshaw SM, Stelfox HT, Iwashyna TJ, et al. Timing of onset of persistent critical illness: a multi-centre retrospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2134–2144. doi: 10.1007/s00134-018-5440-1
10. Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Epidemiology of chronic critical illness in Japan: a nationwide inpatient database study. *Crit Care Med*. 2020;49(1):70–78. doi: 10.1097/CCM.0000000000004723
11. Zingerenko VB. Modern concepts of metabolic disorders in critically ill patients. *Problems of Nutrition*. 2008;77(4):26–32. (In Russ).
12. Brakenridge SC, Wang Z, Cox M, et al. Distinct immunologic endotypes are associated with clinical trajectory after severe blunt trauma and hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021;90(2):257–267. doi: 10.1097/TA.0000000000003029
13. Horn DL, Bettcher LF, Navarro SL, et al. Persistent metabolomic alterations characterize chronic critical illness after severe trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021;90(1):35–45. doi: 10.1097/TA.0000000000002952
14. Darden DB, Brakenridge SC, Efron PA, et al. Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) in Chronic Critical Illness (CCI) After Surgical Sepsis. *Ann Surg*. 2021;274(4):664–673. doi: 10.1097/SLA.0000000000005067
15. Marchioni A, Tonelli R, Sdanganelli A, et al. Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting. *Pulmonology*. 2020;26(3):151–158. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.09.006



16. Brakenridge SC, Moore FA, Mercier NR, et al. Persistently elevated glucagon-like peptide-1 levels among critically ill surgical patients after sepsis and development of chronic critical illness and dismal long-term outcomes. *J Am Coll Surg*. 2019;229(1):58–67.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.04.014
17. Darden DB, Kelly LS, Fenner BP, et al. Dysregulated immunity and immunotherapy after sepsis. *J Clin Med*. 2021;10(8):1742. doi: 10.3390/jcm10081742
18. Mira JC, Cuschieri J, Ozrazgat-Baslanti T, et al. The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level-one trauma centers. *Crit Care Med*. 2017;45(12):1989–1996. doi: 10.1097/CCM.0000000000002697
19. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med*. 2017;45(2):253–262. doi: 10.1097/CCM.0000000000002074
20. Darden DB, Ghita GL, Wang Z, et al. Chronic critical illness elicits a unique circulating leukocyte transcriptome in sepsis survivors. *J Clin Med*. 2021;10(15):3211. doi: 10.3390/jcm10153211
21. Lingling W, Rui C, Jiahui D, Zhenhui G. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in the progression of sepsis to chronic critical illness in elderly patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021;33(11):1291–1295. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210628-00952
22. Rosenthal MD, Bala T, Wang Z, et al. Chronic critical illness patients fail to respond to current evidence-based intensive care nutrition secondarily to persistent inflammation, immunosuppression, and catabolic syndrome. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2020;44(7):1237–1249. doi: 10.1002/jpen.1794
23. Petrova MV, Sergeev IV, Shestopalov AE, Lukyanets OV. Metabolic disorders of chronically critically ill patients caused by consequences of traumatic brain injury. *Problems of Nutrition*. 2021;90(4):103–111. (In Russ). doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-103-111
24. Rosenthal MD, Vanzant EL, Moore FA. Chronic critical illness and pics nutritional strategies. *J Clin Med*. 2021;10(11):2294. doi: 10.3390/jcm10112294
25. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002;18(3):461–476. doi: 10.1016/s0749-0704(02)00015-5
26. Carson SS, Bach PB, Brzozowski L, Leff A. Outcomes after long-term acute care. An analysis of 133 mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1568–1573. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9809002
27. Cox CE. Persistent systemic inflammation in chronic critical illness. *Respir Care*. 2012;57(6):859–864. doi: 10.4187/respcare.01719
28. Cox CE, Martinu T, Sathy SJ, et al. Expectations and outcomes of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2009;37(11):2888–2894. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ab86ed
29. Cox CE, Docherty SL, Brandon DH, et al. Surviving critical illness: acute respiratory distress syndrome as experienced by patients and their caregivers. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2702–278. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6f64a
30. Khan J, Bath K, Hafeez F, et al. Creatinine excretion as a determinant of accelerated skeletal muscle loss with critical illness. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018;46(4):311–315. doi: 10.5152/TJAR.2018.60437
31. Daly BJ, Rudy EB, Thompson KS, Happ MB. Development of a special care unit for chronically critically ill patients. *Heart Lung*. 1991;20(1):45–51.
32. Daly BJ, Douglas SL, Kelley CG, et al. Trial of a disease management program to reduce hospital readmissions of the chronically critically ill. *Chest*. 2005;128(2):507–517. doi: 10.1378/chest.128.2.507
33. Douglas SL, Daly BJ, Kelley CG, et al. Impact of a disease management program upon caregivers of chronically critically ill patients. *Chest*. 2005;128(6):3925–3936. doi: 10.1378/chest.128.6.3925
34. Hollander JM, Mechanick JL. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(6):587–604. doi: 10.1177/0115426506021006587
35. Macintyre NR. Chronic critical illness: the growing challenge to health care. *Respir Care*. 2012;57(6):1021–1027. doi: 10.4187/respcare.01768
36. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, et al. National Association for Medical Direction of Respiratory C. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest*. 2005;128(6):3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937
37. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;840:33–44. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
38. Schulman RC, Mechanick JL. Metabolic and nutrition support in the chronic critical illness syndrome. *Respir Care*. 2012;57(6):958–977. doi: 10.4187/respcare.01620
39. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–1367. doi: 10.1056/NEJMoa011300
40. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15(4):533–535. doi: 10.1053/beem.2001.0168
41. Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*. 2001;51(3):540–544. doi: 10.1097/00005373-200109000-00021
42. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(Suppl. 5):990S–991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S
43. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer M, 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
44. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748–759. doi: 10.1093/ageing/afu115
45. Looijaard WGPM, Stapel SN, Dekker IM, et al. Identifying critically ill patients with low muscle mass: Agreement between bioelectrical impedance analysis and computed tomography. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1809–1817. doi: 10.1016/j.clnu.2019.07.020
46. Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol (1985)*. 2000;89(1):81–88. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81
47. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;159(4):413–421. doi: 10.1093/aje/kwh058
48. Cosqueric G, Sebag A, Ducolombier C, et al. Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly. *Br J Nutr*. 2006;96(5):895–901. doi: 10.1017/bjn20061943

**49.** Krylov KYu, Grechko AV, Petrova MV, et al. *Nutritional-metabolic therapy in chronically critical patients after cerebral accident: a manual for physicians*. Moscow: Green Print; 2018. 40 p. (In Russ).  
**50.** Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037

**51.** Khubutia MSh, Popova TS, Saltanov AI, editors. *Parenteral and enteral nutrition: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 793 p. (In Russ).  
**52.** Luft VM, editor. *Clinical Nutrition Guide*. Saint Petersburg: Art-Express; 2016. 432 p. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

**\* Яковлева Александра Витальевна;**

адрес: 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-7257>;  
eLibrary SPIN: 3133-3281; e-mail: avyakovleva@fnkcr.ru

**Шестопалов Александр Ефимович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>;  
eLibrary SPIN: 7531-6925; e-mail: ashest@yandex.ru

**Лукьянец Олег Борисович;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4995-2443>;  
e-mail: olukyanec@fnkcr.ru

**Петрова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>;  
eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mpetrova@fnkcr.ru

## AUTHORS' INFO

**\* Alexandra V. Yakovleva;**

address: 25, building 2, Petrovka st., Moscow, 107031, Russian Federation;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-7257>;  
eLibrary SPIN: 3133-3281; e-mail: avyakovleva@fnkcr.ru

**Aleksandr E. Shestopalov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>;  
eLibrary SPIN: 7531-6925; e-mail: ashest@yandex.ru

**Oleg B. Lukyanets;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4995-2443>;  
e-mail: olukyanec@fnkcr.ru

**Marina V. Petrova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>;  
eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mpetrova@fnkcr.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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. Обухова<sup>1</sup>, И.А. Курмуков<sup>1</sup>, А.А. Рык<sup>2</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> 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. Obukhova<sup>1</sup>, Idar A. Kurmukov<sup>1</sup>, Alla A. Ryk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> 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

## INTRODUCTION

Weight loss in cancer patients is a complex multicomponent process. There are three groups of factors responsible for weight loss: tumor-related, anticancer treatment-related, and patient-specific factors.

The paraneoplastic effects of a tumor result in chronic inflammation associated with high levels of pro-inflammatory cytokines. This leads to appetite disorders (both due to a direct effect on satiation centers of the brain and indirectly through dysregulation of the satiation hormones leptin and ghrelin) and a significant inhibition of structural protein synthesis. Together, these factors cause anorexia. In addition, the tumor produces specific agents such as protein- and lipid-mobilizing factors that accelerate self-protein degradation and lipolysis, resulting in sarcopenia and increased weight loss [1]. Moreover, the tumor can directly impair gastrointestinal function, and the resulting nutritional disorder accelerates weight loss.

Active anticancer treatment has mainly an adverse immediate effect on the nutritional status. In particular, disorders develop rapidly in the presence of severe systemic toxicity or systemic infection.

When evaluating individual patient characteristics contributing to malnutrition, attention should be given to psychological distress that develops when a patient becomes aware of the malignancy, followed by apathy and depression, which also increase the severity of anorexia. In addition, decreased physical activity results in muscle weakness.

## MAIN SYNDROMES ASSOCIATED WITH WEIGHT LOSS IN CANCER PATIENTS

### Anorexia-cachexia syndrome

Weight loss that persists despite seemingly sufficient amount and caloric content of food may be suggestive

of the anorexia-cachexia syndrome, a complex disorder characterized by chronic, progressive, unintentional weight loss, with low (if any) efficacy of conventional nutritional support [2]. Malnutrition typical for the syndrome can be easily detected. The minimum set of diagnostic tools for the detection of malnutrition (the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria) includes phenotypic and etiologic factors. Phenotypic criteria include weight loss, low body mass index, and muscle mass loss confirmed by validated methods [3]. Etiologic criteria include reduced food consumption and digestion, as well as inflammation (which is *a priori* present in cancer patients) (Table 1). Malnutrition is confirmed when at least one phenotypic and one etiologic criterion is met.

### Sarcopenia

Uncontrolled anorexia-cachexia syndrome results in apathy, weakness, iron deficiency anemia, and anemia of chronic disease [4], as well as sarcopenia, a syndrome characterized by progressive and generalized loss of weight and strength in skeletal muscles. The European Working Group on Sarcopenia in Older People recommends using two criteria for diagnosing sarcopenia: low muscle mass together with low muscle strength and/or low physical performance (Table 2) [5].

Three objective visualization methods can be used to evaluate the muscle mass: computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). CT and MRI are considered precise methods, a diagnostic gold standard that helps distinguish adipose tissue from other soft tissues in the body. However, high research cost, limited availability of the equipment, and concerns about radiation exposure limit their use in routine clinical practice.

DXA is a promising alternative method for both research and clinical use that helps distinguish bone, adipose, and

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

Phenotypic criteria			Etiologic criteria	
Weight loss, %	Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	Muscle mass loss	Reduced food consumption and/or digestion	Inflammation
>5% in the last 6 months or >10% in more than 6 months	<20, if <70 years old; <22, if >70 years old; Asia: <18.5, if <70 years old; <20, if >70 years old	Confirmed using validated diagnostic techniques	≤50% of the nutritional requirement for >1 week, or any reduction for >2 weeks, or any chronic gastrointestinal disorder negatively affecting digestion or absorption	Acute condition/injury or inflammation associated with a chronic disease

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

The diagnosis is based on one mandatory criterion plus at least one additional criterion
Low muscle mass (mandatory criterion)
Low muscle strength (additional criterion)
Low physical performance (additional criterion)

muscle tissue. This type of full-body scan is associated with minimum radiation exposure of patients. The main disadvantage of this method is the need for a bulky equipment, which prevents its use in large-scale epidemiological studies.

Validated methods also include bioelectrical impedance analysis, which allows the evaluation of fat and lean body mass. The test is inexpensive, easy to use, easily reproducible, and suitable for both outpatients and inpatients. Bioelectrical impedance analysis methods used in routine clinical practice have been studied for over 10 years, and the results correlate well with MRI data.

Anthropometric measurements are still relevant as well. Calculations based on mid-upper arm circumference and skin fold thickness are used for muscle mass evaluation. However, age-related changes, edema, and loss of skin elasticity affect the reliability of the method, especially in elderly patients. These and other factors undermine the reliability of anthropometric measurements; therefore, they are not recommended for the routine diagnosis of sarcopenia.

Dynamometry is used for the evaluation of muscle strength, whereas physical performance can be evaluated using various tests (e.g., the six-minute walk test) [6].

## THE EFFECT OF WEIGHT LOSS ON ANTICANCER THERAPY OUTCOMES

Most cytostatic agents are distributed in the lean body mass, and a loss of muscle volume can change their predicted pharmacokinetics, negatively affecting the outcomes of anticancer treatment and increasing its toxicity [7]. It has been shown that sarcopenia is a predictor of chemotherapy-induced toxicity and affects the probability of survival in cancer patients receiving anticancer drug treatment. The correlation between the toxicity of taxane-based regimens and survival rates in advanced breast cancer has been observed, for example, by S.S. Shachar et al. [8]. The study included patients with metastatic breast cancer who received first-line taxane-based chemotherapy ( $n=40$ ). During the routine CT for the TNM cancer staging, skeletal muscle areas at the L3 lumbar vertebral body level were measured. Sarcopenia, defined as skeletal muscle area ( $\text{cm}^2$ ) / height ( $\text{m}^2$ )  $<41$ , was diagnosed in 58 patients. It has also been found that chemotherapy dose reduction or delay was twice more common in patients with sarcopenia compared to patients with normal muscle mass. In the sarcopenia group, grade 3/4 toxicity was observed in 57% of patients, whereas this value was as low as 18% in the control group. Only patients with low muscle mass (39% of patients vs. 0% of controls) required hospitalization due to chemotherapy-induced toxicity. Moreover, relapse-free survival was lower in patients with sarcopenia. Thus, there was a direct correlation between the toxicity of taxane-based regimens, relapse-free survival rate, and sarcopenia.

Similar results were obtained by M.J. Sealy et al., [9] who investigated the relationship between low muscle mass and

early discontinuation of chemotherapy due to toxicity in patients with head and neck tumors. The authors found a positive correlation between sarcopenia and early discontinuation of chemotherapy in 213 patients in a unidimensional ( $p=0.007$ ; OR=0.96 [0.94–0.99]) and multidimensional analysis ( $p=0.021$ ; OR=0.96 [0.92–0.99]), which resulted in lower relapse-free and overall survival rates.

Sarcopenia had a similar effect on the outcomes of radiotherapy. J.A. Langius et al. [10] measured the body weight before and during curative adjuvant radiotherapy. A weight loss of  $>5\%$  of the baseline value while on radiotherapy or 7.5% during the following 12 weeks was considered significant. Overall, 1,340 patients with head and neck tumors were included in the study. The differences in 5-year overall and tumor-specific survival between the groups with different weight loss were analyzed by Cox regression adjusted for sociodemographic and tumor-specific factors. It was found that there was no weight loss in 70% of patients before radiotherapy, 16% had weight loss below 5%, 9% had lost 5–10% of the baseline body weight, and 5% had lost  $>10\%$  of body weight. Five-year overall and tumor-specific survival in these groups were 71%, 59%, 47%, and 42% ( $p < 0.001$ ) and 86%, 86%, 81%, and 71%, respectively ( $p < 0.001$ ). Considering the multivariate analysis, weight loss of  $>10\%$  before radiotherapy was associated with lower overall (HR=1.7; 95% CI 1.2–2.5;  $p=0.002$ ) and tumor-specific survival (HR=2.1; 95% CI 1.2–3.5;  $p=0.007$ ). Five-year overall and tumor-specific survival in patients with significant weight loss while on radiotherapy was 62% and 82% ( $p=0.01$ ) vs. 70% and 89% in patients without weight loss ( $p=0.001$ ). Thus, weight loss both before and during radiotherapy is an important predictor for 5-year overall and tumor-specific survival in patients with head and neck tumors [10].

These results were supported by data of a meta-analysis by M. Findlay et al., [11] which studied the prognostic effect of sarcopenia on overall survival in patients with head and neck tumors receiving radiotherapy alone or in combination with another treatment. Of 6,211 reviewed studies, 7 were included in the analysis (a total of 1,059 patients). According to the data provided, the prevalence of sarcopenia was 6.6%–64.4% before treatment and 12.4%–65.8% after treatment. Sarcopenia at baseline was associated with lower overall survival (HR=2.07; 95% CI 1.47–2.92;  $p < 0.0001$ ;  $I^2=49\%$ ). Similar results were obtained in patients with sarcopenia after treatment (HR=2.93; 95% CI 2.00–4.29;  $p < 0.00001$ ;  $I^2=0\%$ ), with confirmed moderate or low heterogeneity. The level of evidence for overall survival according to the GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation) system in patients with sarcopenia was low before treatment and moderate after treatment. Thus, sarcopenia determined based on CT findings correlates with a lower overall survival in patients with head and neck tumors and has a clinically significant prognostic value [11].

## EARLY CLINICAL DIAGNOSIS OF MALNUTRITION AND ITS MANAGEMENT

Various questionnaires can be used for the early diagnosis of malnutrition in routine clinical practice (e.g., Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002)). The testing is short but makes it possible to suspect malnutrition at the health screening stage [12]. According to the recommendations of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), as amended in 2021, early detection of malnutrition requires regular evaluation of food consumption and changes in body weight and body mass index, starting from the diagnosis stage. The screening should be repeated as necessary, depending on the stability of the clinical setting. In cases where malnutrition is detected, objective and quantitative evaluation of the diet, symptoms of dyspepsia, muscle mass, physical performance, and systemic inflammation degree are recommended in patients with abnormalities. Where there are no changes in body weight, the caloric content should be similar to that in healthy people, i.e., 25–30 kcal/kg of body weight per day, provided that the caloric requirement is not calculated on a case-by-case basis, for example, by indirect calorimetry. The recommended protein intake should be >1 g/kg/day (1.5 g/kg/day, where possible). The doses of vitamins and minerals should correspond to the recommended daily value. Excessive intake of micronutrients in the absence of a specific deficiency is impractical. In cancer patients with weight loss and insulin resistance, it is recommended to increase the dietary fat-to-carbohydrate ratio in order to improve the caloric value of the diet and decrease the glycemic load [13].

When nutritional support is prescribed, a dietary adjustment is required at the first stage to improve the alimentary support in patients who can feed themselves but are malnourished or at risk of malnutrition. Dietary consultations, management of dyspepsia, and sip feeding are also recommended [13]. In cases where malnutrition due to chemotherapy persists despite the dietary consultations and sip feeding, it is recommended to start with enteral nutrition (EN) when making a decision on nutritional support. If EN is insufficient or unfeasible, parenteral nutrition (PN) can be prescribed. In cases of long-term malnutrition, the nutritional support (oral, EN, or PN) shall be gradually intensified during several days, together with measures to prevent a refeeding syndrome. In cases of chronic malnutrition and/or uncontrolled malabsorption, EN or PN are provided at home, where possible [13].

In patients on chemotherapy, it is recommended to ensure adequate diet and physical activity to maintain the muscle mass, strength, endurance, and metabolism; moderate-intensity aerobic exercises (50–70% of the baseline peak pulse rate or aerobic capacity), three trainings per week, 10–60 min each are recommended, as well as

individual weight-bearing exercises to maintain the muscle strength and muscle mass [13].

During high-dose chemotherapy and after stem cell transplantation, it is recommended to maintain physical activity and ensure adequate diet with EN and/or PN. EN is preferable, except for severe mucositis, uncontrollable vomiting, intestinal obstruction, severe malabsorption, persistent diarrhea, or graft-versus-host disease. After allogeneic transplantation, low-bacteria diet for >30 days is not recommended [13].

Adequate nutrient intake is important for both tolerance to anticancer treatment and survival of patients. For example, A. van der Werf et al. [14] investigated the effect of adequate diet on treatment outcomes in patients with advanced colorectal cancer. This randomized controlled trial focused on the effect of dietary recommendations on changes in muscle mass and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy. The study included patients on first-line chemotherapy ( $n=107$ ) who were randomized into two groups: the first group was supervised by a nutrition specialist, whereas the second group did not receive dietary consultations. The recommendations of the nutrition specialist were aimed at nutrient intake according to clinical practice guidelines, using sip feeding or EN as indicated. Physical activity was also recommended. Evaluation based on CT findings was performed before treatment and after 9 weeks of CAPOX/capecitabine chemotherapy or 12 weeks of FOLFOX chemotherapy. The primary endpoint was the percentage of patients with a clinically significant reduction in skeletal muscle area by 6.0 cm<sup>2</sup>, measured by CT. Secondary endpoints included body weight, quality of life, treatment-related toxicity, absence of disease progression, and overall and relapse-free survival. At the second stage of the examination, there were no intergroup differences in the mean change in skeletal muscle area ( $2.5\pm 9.5$  cm<sup>2</sup>;  $p=0.891$ ), as well as in the number of patients with a clinically significant reduction in skeletal muscle area by 6.0 cm<sup>2</sup> (30% in the treatment group vs. 31% in the control group;  $p=0.467$ ). However, there was a significant increase in body weight ( $p=0.045$ ), progression-free survival ( $p=0.039$ ), and overall survival ( $p=0.046$ ) in the treatment group. Thus, nutritional support in accordance with clinical practice guidelines in patients receiving first-line chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer did not affect the change in body weight. However, adequate nutrient intake contributed to an increase in the body weight and improved both progression-free survival and overall survival in the study patients.

Notably, most patients are ready to adjust their diet and use feeding formulas daily to improve the caloric and nutritional value of the diet. According to our data, 80% of patients hold this opinion. Due to the lack of information, most patients (approximately 74% of the respondents) do not use special diets, and only a small number of patients (7.5%) additionally receive conventional feeding formulas. For example, only 1 of 80 respondents in our study used

sip feeding daily [15]. Similar results were obtained by other authors [16].

Additional nutritional support while on nonsurgical treatment significantly improves its outcomes [14, 17–19]. T. Li et al. [20] have demonstrated that EN while on chemoradiotherapy for the treatment of esophageal cancer improves overall survival. This prospective, randomized, controlled, multicenter study included 158 patients with unresectable esophageal cancer who received chemoradiotherapy; 106 patients received additional EN (EN group), while the remaining patients had conventional diet (control group). Weight loss on chemoradiotherapy was  $0.72 \pm 3.27$  kg in the EN group and  $2.10 \pm 2.89$  kg in the control group ( $p < 0.001$ ). In the EN group, there was a less remarkable decrease in albumin and hemoglobin levels compared to the control group ( $2.66 \pm 5.05$  vs.  $4.75 \pm 4.94$  g/L;  $p < 0.001$ , and  $10.29 \pm 15.78$  vs.  $18.48 \pm 14.66$  g/L;  $p < 0.001$ , respectively). Grade 3/4 leukopenia was 1.5 times more common in the control group compared to the EN group (33.3 vs. 20.0%;  $p = 0.011$ ). Moreover, the completion rate of chemoradiotherapy in the EN group was 30% higher compared to the control group (92.5 vs. 67.3%;  $p = 0.001$ ). The incidence of infectious complications in the EN group was 1.5 times lower compared to the control group (18.8 vs. 31.7%;  $p = 0.021$ ). Moreover, the treatment group also showed better tumor response to chemoradiotherapy (81.1 vs. 67.3%;  $p = 0.004$ ). Survival rates in 1 and 2 years were significantly higher in the EN group (89.6 and 75.4%, respectively) compared to the control group (78.5 and 57.9%, respectively). Thus, EN was efficient in terms of improvement of the nutritional status, treatment tolerance, and long-term outcomes in patients with esophageal cancer who received chemoradiotherapy [20].

The prescription of PN during anticancer drug treatment is still debatable. However, between chemotherapy cycles, additional PN is not contraindicated and helps compensate for the lack of energy and plastic substrates. In cases where the dietary calories together with additional EN are less than 60% of the estimated value, additional PN is prescribed to compensate for the missing 40%. A well-balanced three-in-one regimen including amino acids, glucose, and fat emulsion is a first choice therapy in such cases [13].

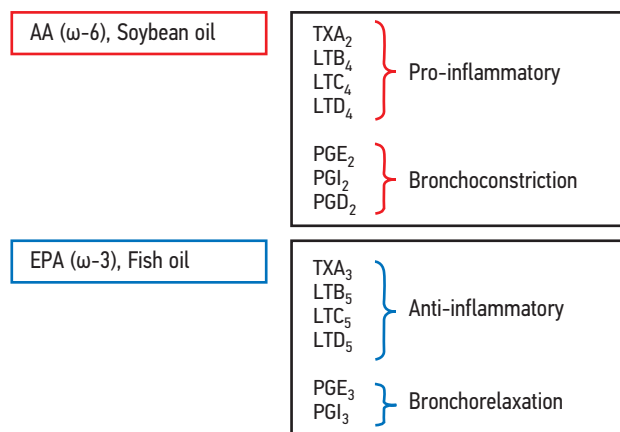
It is impossible to overestimate the importance of fatty acids, the main component of fat emulsions, in metabolism. Fatty acids are hormone precursors; they affect cell signaling pathways and can regulate gene expression by acting as ligands for nuclear receptors. They are one of the main energy sources and are responsible for the transport of fat-soluble vitamins. Moreover, they act as key determinants of the structural integrity of cell membranes. The structure of fatty acids (in particular, the chain length and degree of unsaturation) is crucial for the interaction between ligands and immune cells driven by various biological mechanisms associated with the structure and function of

cell membranes. It has been shown that fatty acids affect the lymphocyte membrane fluidity in a structure-dependent manner (due to the structure of fatty acids). Medium-chain triglycerides increase the fluidity of the cell membranes of neutrophils. Within a cell membrane, microdomains of the phospholipid bilayer, the so-called lipid rafts, with a unique lipid environment facilitate cell-to-cell signaling. Numerous receptors and signal proteins are localized in these rafts. It has been shown that omega-3 polyunsaturated fatty acids can change the cell function by displacing acylated proteins from rafts [21].

Arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids are sources of biologically active lipid mediators, [22] of which the best known are eicosanoids, including prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes. Arachidonic acid (omega-6 fatty acids) is a known precursor of pro-inflammatory thromboxanes 2-series, pro-inflammatory leukotrienes 4-series, and prostaglandins 4-series with bronchoconstriction properties. On the contrary, eicosapentaenoic acid is used for the synthesis of anti-inflammatory thromboxanes 3-series, leukotrienes 5-series, and prostaglandins 3-series with bronchorelaxation properties. The functional significance of this process is revealed by the anti-inflammatory effect of the metabolic products of eicosapentaenoic acid. Increased levels of eicosapentaenoic acid in the diet or PN solution leads to partial replacement of arachidonic acid by eicosapentaenoic acid in cell membrane phospholipids, which reduces the synthesis of pro-inflammatory eicosanoids from arachidonic acid and increases the synthesis of anti-inflammatory eicosanoids from eicosapentaenoic acid (see Figure). Therefore, considering the biological value of fatty acids, they shall never be excluded from the diet or nutritional support.

According to the ESPEN guidelines, additional use of omega-3 fatty acids or fish oil is recommended in patients with advanced or metastatic cancer and a risk of weight

## Eicosanoids



**Figure.** Synthesis of eicosanoids from fatty acids.

**Note:** AA — arachidonic acid; EPA — eicosapentaenoic acid.



loss and malnutrition to stabilize or improve their appetite, diet, and lean and overall body mass. Nutritional support with omega-3 fatty acids improves the nutritional and performance status of patients. R. Fietkau et al. [23] conducted a controlled, randomized, prospective, double-blind, multicenter study involving 111 patients with head and neck tumors and esophageal cancer on chemoradiotherapy to evaluate the effect of EN with omega-3 fatty acids on the nutritional and performance status. Some patients had a conventional diet, whereas others additionally received nutritional support with omega-3 fatty acids through a gastrostomy tube. The primary endpoint was a change in the lean body mass from baseline after chemoradiotherapy (weeks 7 and 14), measured by bioelectrical impedance analysis. Secondary endpoints were additional parameters including body composition, anthropometric measurements, handgrip test (hand dynamometry), quality of life (QLQ-C30 questionnaire of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)), and ECOG performance status (ECOG score, Eastern Cooperative Oncology Group). Borderline significance was achieved for the primary endpoint (an increase in the lean body mass). After chemoradiotherapy, the patients receiving nutritional support with omega-3 fatty acids lost only  $0.82 \pm 0.64$  kg of lean body mass compared to  $2.82 \pm 0.77$  kg in patients with conventional diet ( $p=0.055$ ). There was an improvement in the body weight and lean body mass, which was however not significant. Subjective parameters, including the Kondrup score ( $p=0.0165$ ) and SGA score ( $p=0.0065$ ), improved significantly in the treatment group compared to the control group. The handgrip test score, ECOG score, and quality of life score after chemoradiotherapy were also higher in the treatment group. Thus, the authors concluded that special-purpose EN rich in omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids) significantly improves the nutritional status and has a positive effect on the performance status of patients with head and neck tumors [23].

The same trend was observed in the study by K. Sánchez-Lara et al. [24], which evaluated the effect of nutritional support with eicosapentaenoic acid on nutritional status and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer. All patients received paclitaxel and cisplatin/carboplatin. The body weight, body composition, diet, inflammation parameters, and quality of life were evaluated at baseline and after the first and second cycle of chemotherapy. The randomized trial included 92 patients, half of which (EN group) received eicosapentaenoic acid (2.2 g/day). During the two treatment cycles, the caloric value and protein intake with a regular diet decreased progressively ( $p=0.08$  and  $p=0.04$ , respectively) in the control group, whereas there was an increase in these parameters in the treatment group (receiving EN with omega-3 fatty acids). Moreover, the muscle mass gain in the treatment group was  $1.6 \pm 5.0$  kg compared to the muscle mass loss of  $2.0 \pm 6$  kg in the control group ( $p=0.01$ ).

There was a significant decrease in the levels of C-reactive protein and tumor necrosis factor  $\alpha$  ( $-1.31$  mg/dL;  $p=0.02$ , and  $-11.1$  pg/mL;  $p=0.05$ , respectively) in the treatment group, while these parameters remained unchanged in the control group ( $+0.19$  mg/dL;  $p=0.305$ , and  $+0.16$  pg/mL;  $p=0.93$ , respectively). The quality of life analysis showed a decrease in the severity of fatigue, anorexia, and polyneuropathy in the treatment group ( $p \leq 0.05$ ). The authors concluded that EN rich in eicosapentaenoic acid improves the nutritional status (including an increase in the muscle mass), promotes self-increased protein and energy intake by patients in the regular diet, and reduces the severity of fatigue, anorexia, and polyneuropathy in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy [24].

The possibility and necessity of glutamine administration as part of drug treatment are still debatable. Glutamine is a conditionally essential amino acid. Its levels decrease significantly under catabolic stress (postoperatively or due to injury or sepsis), when glutamine uptake by the kidneys, gastrointestinal tract, and immune system increases dramatically. The cells of the intestinal mucosa are particularly dependent on glutamine, and its depletion leads to rapid necrosis. Circulating glutamine is the most abundant amino acid, accounting for over 20% of the free amino acid pool in blood and 40% in muscles. This amino acid is food-derived and accumulates in the small intestine, the endothelium of which absorbs up to 30% of this glutamine. Its blood level is relatively constant, presumably due to *de novo* synthesis and release from skeletal muscles, lungs, and adipose tissue. In rapidly dividing cells, such as lymphocytes and enterocytes of the small intestine, glutamine is actively absorbed and used for both energy production and as a source of carbon and nitrogen for synthesis. Thus, it is important for protection against infections and helps the gastrointestinal mucosa act as a barrier to bacterial translocation in the gastrointestinal tract [25].

The requirement for glutamine increases significantly with the acceleration of catabolic processes, including the development of a universal metabolic response to acute injury. For example, the requirement for glutamine after chemotherapy increases up to 20–40 g/day. However, in the case of malnutrition in mucositis, muscle tissue, which reduces in volume due to sarcopenia, becomes the main source of glutamine. Thus, additional oral or parenteral glutamine administration is necessary [25]. In 2003, N. Piccirillo et al. [26] studied the ability of glutamine to stimulate the reproduction of gastrointestinal cells in 58 patients who received high-dose chemotherapy and underwent autologous stem cell transplantation. All patients received total PN for 14 days; 12 patients additionally received glutamine at a dose of 200 g/day, 10 patients at a dose of 13.5 g/day, and 26 patients did not receive glutamine. In the glutamine groups, the recovery

rate of leukocytes was higher, mucositis was less severe, and its duration was shorter compared to patients who did not receive glutamine [26].

Subsequent studies confirmed the positive effect of glutamine in the prevention and treatment of mucositis. In 2014, the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) published clinical practice guidelines derived from evidence-based studies [27]. For example, in patients with head and neck tumors receiving chemoradiotherapy, oral glutamine for rinsing the mouth or swallowing is recommended for the prevention of mucositis. These recommendations were based on level II evidence obtained from several randomized controlled trials. According to the presented data, oral glutamine significantly reduces the severity and duration of oral mucositis, as well as the intensity of the associated pain syndrome [28–30]. The results of a meta-analysis published by T. Peng et al. [31] in 2021 support these findings. The meta-analysis evaluated the efficacy of glutamine for the prevention and treatment of moderate-to-severe chemotherapy-induced or radiation-induced oral mucositis in cancer patients. Based on the analysis of 16 randomized trials, the authors concluded that oral glutamine significantly reduces the incidence of stomatitis during chemotherapy and radiotherapy [31]. Thus, glutamine administration is justified in cancer patients for the prevention and treatment of severe complications associated with systemic treatment.

## GENERAL PRINCIPLES OF NUTRITIONAL SUPPORT

Nutritional support is an important part of adjuvant therapy in oncology. It is indicated in cases of insufficient natural oral nutrition (energy intake <60% of the estimated requirement for >1–2 weeks). Physiological EN, which starts with an attempt to initiate sip feeding, is the first choice method of nutritional support. When oral feeding is impossible, nutrients are administered using feeding or gastrostomy tubes. The target value of protein intake is 1.0–1.5 g/kg of body weight per day. The daily caloric intake (dietary or PN) is 25–30 kcal/kg of body weight per day (in the absence of infectious complications, hyperthermia, etc.). The qualitative composition must comprise fats and daily doses of vitamins and micronutrients. In cancer patients with weight loss and insulin resistance, it is necessary to increase the dietary fat-to-carbohydrate ratio to improve the caloric value of the diet and decrease the glycemic load.

When enteral feeding is impossible or ineffective, additional or total PN is recommended. In this case, preliminary improvement of the water-salt balance, administration of thiamine at a dose of 200–300 mg/day, and a balanced mixture of micronutrients before and during an increase in the caloric intake is necessary for the prevention of refeeding syndrome.

Monitoring of the following electrolytes is recommended, with their oral, enteral, or parenteral replacement, where necessary: potassium (daily requirement approximately 24 mmol/kg), phosphorus (daily requirement approximately 0.3–0.6 mmol/kg), and magnesium (daily requirement approximately 0.2 mmol/kg IV or 0.4 mmol/kg orally) [13].

When planning nutritional support in patients receiving nonsurgical anticancer treatment, it is necessary to reduce the proportion of omega-6 fatty acids (soybean oil) and increase the proportion of omega-3 fatty acids to 1.5–2 g/day (for example, oral fish oil in a normal diet, Supportan Drink for sip feeding, Supportan for enteral feeding, and SMOFKabiven for PN, or additional Omegaven 10% during conventional EN/PN) and omega-9 fatty acids (for example, olive oil orally, and SMOFKabiven for PN) [13]. The principles of infusion therapy are the same as in the general population.

With adequate nutritional support, glutamine is needed to reduce the severity of mucositis: oral dosage forms (Glutamine Plus 20–30 g/day × 3); if oral administration is impossible, enteral feeding with Intestamine (glutamine 30 g/500 mL) or parenteral Dipeptiven 20% (1.5–2.5 mL/kg/day, which is equivalent to 0.3–0.5 g/kg N(2)-L-alanyl-L-glutamine) [13]. In cases of mucositis or postoperatively in patients receiving neoadjuvant chemotherapy, Dipeptiven 20% is prescribed at a dose of 150–200 mL.

## CONCLUSION

Therefore, timely evaluation of the nutritional status and monitoring of the risk of anorexia-cachexia syndrome are of great importance, as they allow preventing its progression and transition to the refractory stage. Timely initiation of nutritional support can be performed in parallel with anticancer drug treatment, which improves its outcomes. This innovative approach will help improve the tolerability of anticancer therapy and increase patients' survival.

## 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).

## REFERENCES

1. Molfino 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  $\omega$ -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

## 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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.
- 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
- 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
- Обухова О.А., Багрова С.Г., Бесова Н.С., и др. Влияние дополнительного энтерального питания с высоким содержанием белка и  $\omega$ -3 жирных кислот на пищевой статус и функциональное состояние при проведении химиотерапии у больных раком желудка // *Вопросы питания*. 2018. Т. 87, № S5. С. 106–107. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10200
- 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
- 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
- Kreymann 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
- 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. 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

## 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

## 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

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку